

Výskyt komplikací herpes zoster v ČR v letech 1997–2013

VAKCÍNA PROTI VZV UMOŽŇUJE PREVENCI VZNIKU PÁSOVÉHO OPARU A JEHO KOMPLIKACÍ

Z OBSAHU

VÝVOJ OČKOVACÍHO KALENDÁŘE V ČR

První očkování v Čechách proti variole u dětí bylo zahájeno v roce 1800, v roce 1803 bylo vydáno nařízení Královského gubernia o provádění vakcinace...

OČKOVÁNÍ PACIENTA S IMUNITNĚ PODMIENENÝM OCHORENÍM V PRAXI PRAKTICKÉHO LKÁŘA: PACIENT S ALERGICKÝMI CHOROBYMI

Alergické choroby dnes postihují čoraz viac ľudí a predstavujú špecifickú skupinu pacientov vo vzťahu k očkovaniu...

OČKOVÁNÍ PROTI PÁSOVÉMU OPARU

Pásový opar zoster je onemocnění, které vzniká v důsledku reaktivace latentní infekce virem varicella-zoster (VZV) v senzoryckých gangliích spinálních nebo kranálních nervů...

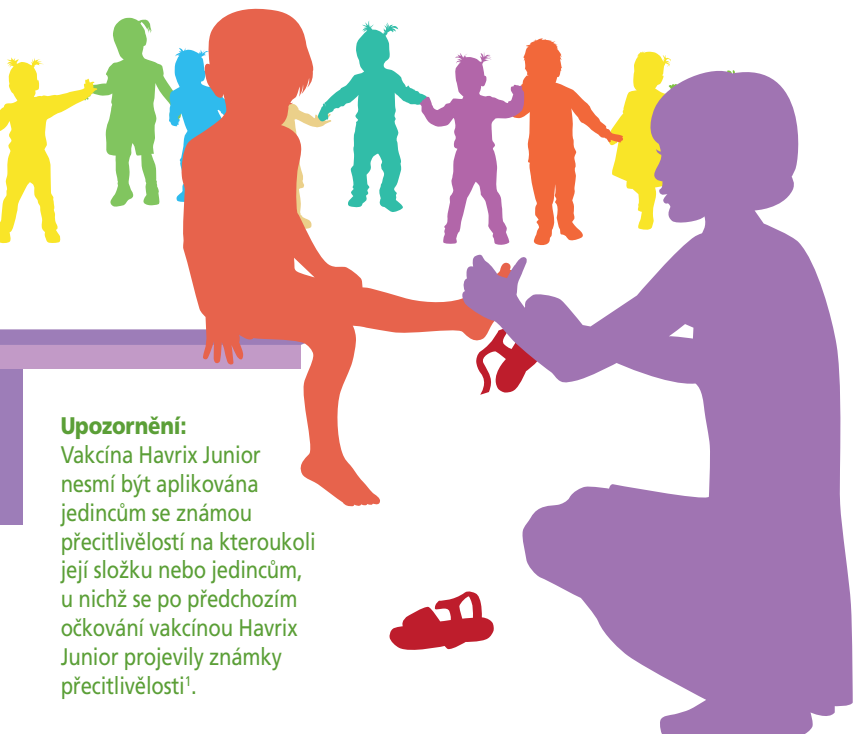
OD JENNERA K MODERNÍM VAKCÍNÁM

Očkování patří mezi nejúčinnější zdravotnická opatření, užívána k ochraně veřejného zdraví...

HYGIENICKÁ A EPIDEMIOLOGICKÁ PÉČE V GHETTU TEREZÍN

Článek přináší historický přehled hygienické a epidemiologické péče v ghettu Terezín v době druhé světové války a osvobození ghetta...

MYSLETE NA OCHRANU PROTI HEPATITIDĚ TYPU A VČAS!



Pobytem v kolektivu jsou děti vystaveny vyššímu riziku nákazy infekčním onemocněním (například žloutenkou typu A), než když trávily většinu času doma

Upozornění:

Vakcína Havrix Junior nesmí být aplikována jedincům se známou přecitlivělostí na kteroukoli její složku nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování vakcínou Havrix Junior projeví známky přecitlivělosti¹.

HavrixTM
720 JUNIOR
Vakcína proti hepatitidě A

Nabídněte rodičům
možnost očkování dětí
proti žloutence typu A
před nástupem
do kolektivu

AKCE VZP PREVENCE
ŽLOUTENKY U DĚTÍ
Určeno pro děti od 2 do 3 let (3 + 364 dní).
VZP ČR přispívá na očkování
až do 30. 11. 2015 nebo do naplnění
maximálního počtu pojištěnců částkou:
1000 Kč

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Havrix 1440 a Havrix 720 Junior monodose, injekční suspenze. Vakcína proti hepatitidě A inaktivovaná adsorbovaná. **SLOŽENÍ:** Jedna dávka (1 ml) vakcíny Havrix 1440 obsahuje: virus hepatitis A inactivatum 1440 ELISA jednotek, adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý celkem: 0,50 miligramů Al₃₊. Jedna dávka (0,5 ml) vakcíny Havrix 720 Junior monodose obsahuje: virus hepatitis A inactivatum 720 ELISA jednotek, adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý celkem: 0,25 miligramů Al₃₊. **KLINICKÉ ÚDAJE:** **Indikace:** Vakcína Havrix je indikována k aktivní imunizaci proti infekci vyvolané virem hepatitidy A (HAV) u jedinců vystavených riziku nákazy HAV. V oblastech s nízkou až střední prevalencí hepatitidy A je vakcína Havrix doporučována především osobám, které jsou nebo budou ve zvýšeném riziku infekce virem hepatitidy A. Vakcína Havrix nevyvolává ochranu proti infekční hepatitidě způsobené virem hepatitidy B, hepatitidy C, hepatitidy E ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a dospívající od 16 let výše – k základnímu očkování podává jedna dávka vakcíny Havrix 1440 (1,0 ml suspenze). Děti a dospívající od 1 roku do 15 let (včetně) – k základnímu očkování se podává jedna dávka vakcíny Havrix 720 Junior monodose (0,5 ml suspenze). Pro mladistvé až do 18 let (včetně) je přijatelné podání jedné dávky vakcíny Havrix 720 Junior monodose. K zabezpečení dlouhodobé ochrany po základním očkování vakcínou Havrix 1440 nebo vakcínou Havrix 720 Junior monodose se doporučuje podat posilovací dávku kdykoli v době od 6 měsíců do 5 let, přednostně mezi 6. a 12. měsícem po první dávce. **Způsob podání:** Vakcína je určena pro intramuskulární aplikaci. Dospělým a dětem se podává do deltoidní oblasti, malým dětem do anterolaterální strany stehna. Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti. Vakcína Havrix v žádném případě nesmí být podána intravenózně. Osobám s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve se musí vakcína Havrix podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. Na místo vpichu má proto být po dobu nejméně 2 minut přiložen tlakový obvaz (bez mnutí). **Kontraindikace:** Vakcína Havrix nesmí být aplikována jedincům se známou přecitlivělostí na kteroukoli složku vakcíny nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování vakcínou Havrix projeví známky přecitlivělosti. **Zvláštní upozornění:** Podobně jako u jiných vakcín i očkování vakcínou Havrix by mělo být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Mírná infekce není kontraindikací očkování. Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že se očkováná osoba by mohla být v průběhu očkování již nositelem infekce. V takových případech není známé, zda očkování přípravkem Havrix ochrání proti rozvoji hepatitidy A. U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po jedné dávce vakcíny Havrix nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV. Může tak u nich být nutné podat další dávky vakcíny. Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny Havrix vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Z tohoto důvodu je nutné, aby byla očkována osoba 30 minut po očkování pod dohledem lékaře. Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám. Séropozitivita proti

hepatitidě A není kontraindikací očkování. Podobně jako u jakékoliv injekční aplikace se může po podání vakcíny Havrix nebo i před ní vyskytnout vazovagální synkopa jako psychogenní reakce na injekční jehlu. Je důležité zajistit, aby při ev. mdlobě nedošlo k úrazu. **Interakce:** Vzhledem k tomu, že Havrix je inaktivovaná vakcína, je nepravděpodobné, že by současně podání s jinou inaktivovanou vakcínou vedlo k ovlivnění imunitní odpovědi. Současné podání vakcíny proti břišnímu tyfu, žluté zimnici, choleře (injekční vakcína) nebo tetanu neovlivňuje imunitní odpověď na vakcínu Havrix. Současné podání imunoglobulinů neovlivňuje ochranný účinek vakcíny. Pokud je nezbytné nutné současné podání více vakcín nebo imunoglobulinů najednou, přípravky musí být podány rozdílnými injekčními stříkačkami a jehlami do odlišných míst. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil uvedený níže je podložen údaji získanými od více než 5300 subjektů. Mezi velmi časté nebo časté nežádoucí účinky patří: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, ospalost, gastrointestinální symptomy (jako průjem, nevolnost, zvracení), bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, otok v místě vpichu injekce, malátnost, horečka (nad 37,5 °C), reakce v místě vpichu (např. zatvrdnutí). **FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI:** Obsahuje stopové množství neomycin-sulfátu (Havrix 720: méně než 10 ng a Havrix 1440: méně než 20 ng). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Podle údajů získaných po 17 letech používání vakcíny lze předvídat, že protitlakty (>15 mIU/ml) přetrvávají 30 až 40 let po očkování nejméně u 95 % až 100 % očkových subjektů. Podle nynějších údajů není u imunokompetentních jedinců, kteří byli očkováni 2 dávkami vakcíny, nutné další přeočkování. **Inkompatibility:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v téže injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Vakcína musí být uchovávána při teplotě od +2 °C do +8 °C a chráněna před světlem. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá mléčná zakalená suspenze. Během uchovávání se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. **Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na netypické změny vzhledu.** Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena. **Druh obalu a velikost balení:** Havrix 720 Junior Monodose 1 × 0,5 ml v předplněné stříkačce, Havrix 1440 1 × 1 ml v předplněné stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Havrix 1440: 59/691/96-C, Havrix 720 Junior monodose: 59/690/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996 / 4. 7. 2012. **DATUM REVIZE TEXTU:** 24. 4. 2013. Vakcíny Havrix 1440 a Havrix 720 Junior monodose, injekční suspenze. Vakcína proti hepatitidě A inaktivovaná adsorbovaná. Je vázána na lékařský předpis a není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskcompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 24. 6. 2015.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Havrix 1440 a Havrix 720 Junior monodose, poslední revize textu 24. 4. 2013.

GSK s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.

CZ/HAV72/0009/15(1)





Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 9, 2015, číslo (Number) 3

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
FN Hradec Králové a FVZ Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová, MBA

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada

(International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

Prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář

Doc. RNDr. Vanda Boštitková, Ph.D.

Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9

143 00 Praha 4, www.mf.cz

Generální ředitel

Ing. David Hurta

Ředitel Medical Services

Karel Novotný, BA (Hons)

Grafika a technické zpracování (DTP)

Petra Tejnická

Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

Korektury (Copy Editor)

Jindřiška Bláhová

OBCHODNÍ ODDĚLENÍ (Advertising)

fax 225 276 444

František Bauer, tel. 225 276 393

e-mail: bauer@mf.cz

MARKETING

ředitelka marketingu novin a časopisů

Hana Holková

Brand Manager Veronika Zofová

DISTRIBUCE A VÝROBA

ředitelka distribuce a výroby Soňa Štarhová

koordinátor výroby a distribuce divize

Medical Services Monika Šnaidrová

DISTRIBUCE (Distributed by)

A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21, Praha 1

tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,

www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

EUROPRINT a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 10. 6. 2015.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerčního povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2015

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

léto pomalu klepe na dveře a věříme, že přinese alespoň jisté zklidnění do rozbouřených vod každodenního života. V oblasti očkování se děje neustále něco nového. Poslední události rozvířilo vyhlášení plošného očkování proti virové hepatitidě A v lokalitě Prahy postižené kontaminovanou vodou, která bohužel nahradila vodu pitnou. Polemika, jestli vyhlásit podobné opatření, je oblíbenou kratochvílí našich masmédií. Pravdou však je, že rozhodování odpovědných osob v podobném případě nikdy není jednoduché. Prakticky vždy se jedná o rozhodování na škále šedi, kdy se rozhodujeme s určitou mírou pravděpodobnosti. Chceme-li se rozhodnout takzvaně na jistotu, bude to státní pokladnu něco stát, v opačném případě musíme akceptovat fakt, že ač s naprostou mizivou pravděpodobností, k nějaké epidemii může dojít.

Nadále probíhá diskuse nad očkováním a poprvé zasedla i nově zřízená komise ministra zdravotnictví. Je třeba jednoznačně říci, že největší problém je v komunikaci, a zde máme řadu problémů. Nikdo nechce, aby tu byly dvě naprosto znepřátelené strany a mezi nimi hluboký, nepřekonatelný odstup. Státu se jistě zcela nepovedlo zavedení detailnějšího spektra různých pokut za odpírání očkování, když řada z nich stejně nikdy nebyla využita. Odpůrci sepsali petici, a i když si její některé požadavky vzájemně odporují, je třeba říci, že soustředěný tlak na naše zákonodárce již nese své ovoce a někteří se mne již opakovaně tázali, jestli nemáme raději zavést nějakou nepovinnou formu, aby měli zachován svůj klid a nebyli takto soustavně atakováni. Pravdou je, že zabránění pobytu ve školkách a podobných zařízeních všem, kteří nemají zcela ideální očkovací profil, je nesmyslné. I schémata 2 + 1 či jednodávkové schéma proti spalničkám, zarděnkám či parotitidě jsou z odborného hlediska dostatečná a zde by měl logicky stát projev určitou elementární vstřícnost.

Naopak zcela nekompromisní musíme být sami k sobě. Nedávno mi vyprávěli příběh od našich sousedů ze Slovenska, kdy lékař na naléhání rodičů, aby nepřišel o svého pojištěnce, dítě vůbec neočkoval, ale do dokumentace zaznamenal kompletní očkování. Rodiče si to následně rozmysleli a od jiného lékaře chtěli dítě doočkovat. Ten to však logicky neprovedl, neboť podle dokumentace bylo dítě kompletně očkováno. Podobné situace jsou i u nás. Uvědomme si, že nejenže porušujeme Hippokratovu přísahu, ale poškozujeme i sami sebe. Až bude někdo v budoucnu tvrdit, že vakcína selhala, možná že nebyla ani aplikována, a to tolerovat prostě nemůžeme.

Za redakční radu prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Předplatte si VAKCINOLOGII



a získáte dárek
v hodnotě 420 Kč

Rašelinová koupel pro domácí použití



Přírodní rašelinové koupele 10× 60 ml z kvalitní české slatinné rašeliny jsou vhodné pro uvolnění napětí a stresu, pro úlevu při obtížích pohybového aparátu a pro podporu regenerace kožních buněk. Přidáním 60 ml extraktu při napouštění horké vany si vytvoříte domácí rašelinovou koupel.

Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 3. 11. 2015
Předplatné na rok pouze za 368 Kč



**Předplatte
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz, uveďte své
jméno a **doručovací adresu**. Do předmětu
napíšte kód **MF VAK0315**.

Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informaci
o požadovaném předplatném
a periodiku. Uveďte
kód **MF VAK0315**.



**Pošlete SMS
na číslo 900 09 06**

ve tvaru **MF VAK jméno, příjmení,
adresa, lekarska specializace** předplatitele.
Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu
provazuje goNET s. r. o. Technicky
zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line
777 717 535 po-pá 9.00-17.00.

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz

EDITORIAL 111**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Vývoj očkovacího kalendáře v ČR

Development of the vaccination schedule in the Czech Republic

MUDr. Hana Cabmochová, MBA 114

Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením v praxi praktického lekára:

pacient s alergickými chorobami

Vaccination of patient with immune mediated diseases in the general practice: patient with allergies

*doc. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA, Dott.Ric., MUDr. Otília Petrovičová, MUDr. Radovan Košťuriak,**MUDr. Ingrid Urbančíková, Ph.D., MPH* 119

Očkování proti pásovému oparu

Herpes zoster vaccination

*doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.,**RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* 127

Od Jennera k moderním vakcínám

From Jenner to modern vaccines

*Mgr. Radek Sleha, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., Mgr. Sylva Janovská, Ph.D.,**MUDr. Lenka Hobzová, Mgr. Rudolf Kukla* 139**HISTORIE OČKOVÁNÍ (THE HISTORY OF VACCINATION)**

Hygienická a epidemiologická péče v ghettu Terezín

Hygienic and epidemiological care in the Terezin ghetto

PhDr. Kateřina Čermáková, DiS., doc. MUDr. Jaroslav Pilný, Ph.D. 144**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Cirkulace reasortant virů ptačí chřipky ve světě – 2014/2015

Circulation of reassortants avian influenza viruses in the world – 2014/2015

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 149**ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)**

Novinky ve vakcinologii

News in vaccinology

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D. 153**DOPORUČENÍ A STANOVISKA (RECOMMENDATIONS AND STANDPOINTS)**

Doporučení NIKO k očkování proti tetanu v dospělosti + komentář vakcinologa

Recommendation of NIKO for tetanus vaccination at adults + commentary of vaccinologist 156

ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEW, INFORMATION)

Zápis z jednání NIKO

The minutes from NIKO meeting 158

EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Doporučená imunizační schémata pro tuberkulózu

Recommended immunization schedules for tuberculosis 160

PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)*MUDr. Daniel Dražan.* 161

Vývoj očkovacího kalendáře v ČR

Development of the vaccination schedule in the Czech Republic

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
praktický lékař pro děti a dorost Praha

Souhrn:

Vývoj očkování v České republice (ČR) a úpravy očkovacího kalendáře je třeba sledovat v kontextu souvisejících faktorů. Dosažení vysoké proočkování u nově zaváděných očkování závisí na správném nastavení systému a motivaci všech zúčastněných. Jinak fungoval systém v období před rokem 1989, jeho postupný vývoj směřující k větší liberalizaci však nemůže znamenat úplné rozvolnění. Zájem ochrany veřejného zdraví má mít své fungující nástroje pro navození atmosféry motivující všechny zúčastněné k očkování. Privatizace činnosti očkovacích lékařů, zvýšení nabídky a dostupnosti nových očkovacích látek, změna distribuce vakcín, postupné uvolnění direktivního přístupu k vakcinaci v atmosféře nárůstu diskusí o zachování povinného očkování, to vše jsou jen některé důležité okolnosti, které měly významný dopad na očkování v ČR. Tím posledním je pak změna financování povinného očkování a z toho plynoucí nové možnosti, ale také úskalí tohoto systému. V roce 2010 bylo zavedeno poprvé plošné hrazené nepovinné očkování. Netýkalo se jen definovaných rizikových skupin, ale bylo umožněno všem dětem v prvních měsících života. ČR vždy patřila mezi země, kde bylo rychle dosaženo vysoké proočkování při zavedení nových očkování. Ukazuje se ale, že jinak tomu je v případě očkování nepovinných, a to i v situaci, kdy jsou očkovací látky hrazené. Zachování vysoké proočkování, otázka úhrady nových dostupných očkování a diskuse s odpůrci patří v současnosti k nejaktuálnějším tématům.

Klíčová slova: systém očkování, nepovinné očkování, proočkování, odmítání vakcinace

Summary:

Development of vaccination in the Czech Republic (CR) and adjustments of vaccination calendar are to be seen in a context of related factors. Achievement of high vaccination coverage with newly introduced vaccination depends on correct settings of the system and on the motivation of all involved. The system worked in a different way prior to 1989. However, its gradual development leading towards greater liberalization cannot mean a complete anarchy. The interest of public health safety supposedly has its working tools in order to evoke the atmosphere motivating everyone involved to be vaccinated. Privatization of vaccinating offices, increase of offer and availability of new vaccines, change in vaccine distribution, the gradual release of directive approach to vaccination in atmosphere of increasing discussions about the preservation of mandatory vaccinations, these all are just some important factors that had significant impact on vaccination policy in the CR. Then, the last one is the change in the financing of compulsory vaccination and the resulting new possibilities; but also rigours of this system. In 2010 the first paid optional vaccination was introduced. It was not only for the defined risk groups but it also became available for all children in the first months of their lives. The CR has always been among countries where high vaccination coverage after introducing new vaccines has been achieved rapidly. However, it turns out that in case of optional vaccination it is different, even when the vaccines are paid. Maintaining high vaccination coverage, the question of payment of newly available vaccines and the discussions with opponents is currently one of the hottest topics.

Keywords: vaccination system, optional vaccination, vaccination coverage, refusing vaccination

Vakcinologie 2015;9(3):114–118

Historie očkování v ČR

První očkování v Čechách proti variolě u dětí bylo zahájeno v roce 1800, v roce 1803 bylo vydáno nařízení Královského gubernia o provádění vakcinace. První skutečný zákon o povinném očkování proti neštovicím vyšel u nás v roce 1919 (1). V roce 1965 připravilo shromáždění

Světové zdravotnické organizace (WHO) program eradikace neštovic. Za 12 let bylo možné konstatovat, že se eradikační program podařil. V tehdejší Československu se přestalo očkovat v roce 1980, na celém světě v roce 1986 (2). Je dobré si připomenout, jak dlouho trvalo, než bylo možné vyhlásit eradikaci neštovic. I u nás před

přijetím prvního zákona existovali odpůrci očkování, ačkoli hrozilo vysoké riziko nákazy závažným a často smrtelným onemocněním. U dětí do 5 let se smrtnost pohybovala mezi 80–98 %.

Zavedení dalších očkování následovalo až v poválečném období – očkování proti záškrtu od roku 1946, proti tetanu od roku

1952 a proti tuberkulóze od roku 1953. Očkování proti dětské obrně (poliomyelitidě) zahájila naše země plošně jako jedna z prvních na světě v roce 1957. Stali jsme se tak také jedním z prvních států, z nichž poliomyelitida zcela vymizela. Divoký virus však dosud z populace nevymizel. Válečné konflikty a vlny migrujícího obyvatelstva, to vše stále globální eradikaci oddaluje.

Očkování proti černému kašli (pertusi) bylo u nás zavedeno v roce 1958, a to zvolenou trojkombinací vakcíny (DTP). Zavedení očkování proti virovým exantémovým nákazám trvalo podstatně delší dobu. Nejprve to byly spalničky v roce 1969, zarděnky od roku 1982 a následně v roce 1987 očkování proti příušnicím. V roce 1989 byla používána již kombinovaná vakcína proti spalničkám a příušnicím (Mopovac), proti zarděnkám se očkovalo samostatně. Teprve v roce 1995 byla zavedena kombinovaná trojvakcína našeho výrobce s obchodním názvem Trivivac, kterou byly poprvé očkovány děti narozené v roce 1994.

Po prvním ukončeném plošném očkování proti variole přichází další až v roce 2010, kdy bylo zrušeno plošné očkování proti tuberkulóze (TBC), ponechány ale byly rizikové skupiny dětí, na základě rizika pobytu rodičů na území s vyšším výskytem tohoto onemocnění nad 40 případů na 100 000 obyvatel nebo na základě výskytu TBC v rodině (3). Poprvé tak přestaly být očkovány děti narozené po datu účinnosti novelizované vyhlášky, tedy od 1. 11. 2010. Česká republika je zemí s jednou z nejnižších incidencí tuberkulózy. V roce 2013 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy celkem 502 onemocnění tuberkulózou všech forem a lokalizací, tj. 4,8 případu na 100 000 obyvatel. V porovnání s předchozím rokem jde o výrazný pokles hlášených případů (4).

Změny očkovacího kalendáře po roce 2000

V roce 2001 bylo zavedeno povinné očkování proti invazivním hemofilovým nákazám vyvolaným *Hemophilus influenzae* typu b (Hib) a očkování proti hepatitidě B. Vlastní očkování bylo realizováno kombinovanou tetra- a bivalentní vakcínou s celobuněčnou složkou proti pertusi (DTP-Hib) a monovalentní látkou proti hepatitidě B. Nová tetra- a bivalentní francouzského výrobce se při vstupu na náš trh setkala s komplikacemi. Lékaři hlásili zvýšený počet lokálních reakcí. Po dohodě s výrobcem byla do balení očkovací látky přidána další jehla sloužící k vlastní

aplikaci vakcíny s cílem zlepšit compliance vlastního očkování. Další novinkou byla i simultánní aplikace více očkovacích látek v jeden den. Jednalo se o kombinaci tetra- a bivalentní vakcíny s očkovací látkou proti hepatitidě B spolu s perorální aplikací vakcíny proti poliomyelitidě.

V roce 2001 tak byl realizován nový očkovací kalendář, který u dětí znamenal celkem 18 aplikací různých očkovacích látek do 15 let. Teprve zavedení přeočkování proti pertusi, aplikované spolu s boosterem proti tetanu a přeočkování proti poliomyelitidě v jedné dávce dTIp-IPV vakcíny od roku 2009, znamenalo opět zjednodušení očkovacího kalendáře. To také nastalo postupně, vstupem kombinovaných vakcín na privátní trh v ČR a zavedením kombinované hexavakcíny do očkovacího kalendáře dětí narozených od 1. 1. 2007. Součástí této změny a jejím motorem byl také přechod z orální (živé) očkovací látky proti poliomyelitidě na používanou vakcínu inaktivovanou (IPV). Tento proces nastal postupně od zavedení hexavakcíny až do roku 2010, kdy byly naposledy doočkovány děti starší 11 let vakcínou IPV. Dětem očkovaným hexavakcínou od 1. 1. 2007 tak poklesl počet aplikovaných dávek povinných očkování na 8 aplikací do 15 let.

Po zavedení očkování proti Hib v roce 2001 došlo k výraznému poklesu výskytu Hib závažných onemocnění nejen u očkovaných dětí, ale i v ostatní neočkované populaci. Naposledy bylo zjištěno Hib invazivní onemocnění v roce 2011, jednalo se o sepsi u dospělé osoby (5). Obdobně dochází k postupnému poklesu výskytu hepatitidy B v ČR, počet hlášených případů v roce 2000–2012 má trvale sestupný trend. V roce 2012 dosáhl zhruba poloviny počtu z roku 2008 (6).

Důležitou změnou očkovacího kalendáře byl přechod na používání vakcín proti pertusi obsahujících subjednotkové antigeny bordetel (acelulární). Jejich vstup na privátní trh před rokem 2003 si vyžádal novelu zákona č. 258/2000 Sb., aby existovala zákonná možnost využít pro povinné očkování i jinou dostupnou vakcínu, než která byla distribuována pro povinné očkování. Požadavek byl na vakcíny s vyšší kombinací a nižší reaktogenitou, které již obsahovaly acelulární složku proti pertusi. V té době většina rozvinutých států na západ od našich hranic využívala výhod těchto šetrných očkovacích látek s deklarovanou srovnatelnou schopností navodit obdobnou imunitní odpověď. První hrazenou

vakcínou se v povinném očkování stala očkovací látka pro přeočkování 5letých dětí od roku 2004, vakcína Infanrix. Následoval vstup hexavakcíny, nejprve na privátním trhu a následně v roce 2007 úhrada této očkovací látky v rámci pravidelného očkování. Na privátním trhu byly používány dvě konkurenční vakcíny – Infanrix Hexa a Hexavac. Státní ústav pro kontrolu léčiv vydal dne 20. 9. 2005 tiskové prohlášení o pozastavení registrace vakcíny Hexavac používané v České republice od června 2002 kvůli obavám z variabilní imunogenicity její složky navozující tvorbu protilátek proti virové hepatitidě B. Do systému úhrady od 1. 1. 2007 tak vstoupila jediná vakcína používaná až dosud. Od roku 2014 se vrací konkurence v podobě vakcíny Hexacima s mírně odlišným antigenním složením pertusové složky a modifikovanou antigenní složkou proti hepatitidě B.

Zavedení očkování proti pneumokokovému nákazám

V roce 2005 byla v České republice zaregistrována první konjugovaná sedmivalentní pneumokoková vakcína (PCV-7) a postupně od roku 2006 roste proočkovanost u dětí. Na začátku očkování v roce 2006 probíhala diskuse napříč odbornými společnostmi o možnosti definovat rizikové skupiny dětí, kterým by tato očkovací látka měla být hrazena. Od pololetí roku 2006 začaly na toto očkování přispívat rizikovým skupinám dětí některé zdravotní pojišťovny, poprvé od 1. 1. 2007 byly rizikové skupiny definovány vyhláškou o očkování, a vakcína tak získala plnou úhradu z rozpočtu MZ ČR na povinné očkování (7). Podle definovaných rizikových skupin se předpokládalo, že indikaci splňují asi 4 tisíce dětí ročně z různých věkových skupin do 5 let. U rizikové skupiny dětí, které prodělaly více než 4 otitidy ročně, bylo zřejmé, že očkování proběhlo později než v prvním roce života. Stejně tak tomu bylo i u dětí s prodělaným septickým onemocněním, tato riziková skupina byla doplněna až v následujícím roce. Teprve v roce 2009 byla přidána skupina nedonošených dětí s porodní hmotností pod 1500 g.

V dalších letech po PCV7 byla registrována vakcína Synflorix (PCV10) a následně vakcína Prevenar 13 (PCV13). Poslední jmenovaná vstupuje na náš trh v roce 2010, kdy bylo očkování proti pneumokokovému nákazám zařazeno do očkovacího schématu malých dětí jako plošné, hrazené, ale nepovinné očkování. Možnost úhrady

byla dána novelou zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, s tím, že paragrafové znění přesně definovalo stáří dítěte a počet dávek. Limit byl stanoven tak, aby nejpozději do 7. měsíce věku života byly aplikovány 3 dávky a hrazeno bylo i přeočkování, tedy plné schéma 3+1 dávka (8). Plnou úhradu získala vakcína desetivalentní, v případě Prevenaru 13 platí rodiče na základě stanovené úhrady doplatek. V průběhu roku 2010 bylo nutné vyřešit postupný přechod z PCV 7 a definovat přechodová schémata pro toto období.

V letošním roce uplyne pět let od zavedení plošného nepovinného očkování proti pneumokokům. Jsme svědky klesající proočkování, kterou dokládají data od zdravotních pojišťoven (9). Zároveň máme k dispozici celostátní surveillanci invazivních pneumokokových nákaz, takže můžeme porovnávat dynamiku změn a odraz v incidenci onemocnění ve vztahu k proočkování.

Očkování proti humánním papilomavirům (HPV)

První aktivitou podporující zavedení očkování proti HPV v ČR bylo ustavení pracovní skupiny předsednictva České lékařské společnosti JEP, která měla připravit pro Ministerstvo zdravotnictví (MZ ČR) podklady pro zavedení tohoto očkování. Vedení této pracovní skupiny se ujal profesor Vonka. V pracovní skupině bylo zastoupeno několik odborných společností, které přijaly většinové stanovisko v prosinci roku 2006: „Základním pilířem vakcinační politiky by mělo být očkování prepubertálních dívek. Navrhujeme očkovat všechny dívky ve věku 12 či 13 let, a to třemi dávkami vakcíny, které budou aplikovány v intervalu 1 či 2 měsíce (2. dávka) a 6 měsíců (3. dávka). Očkování by mělo být zahájeno v roce 2007 (či nejpozději v roce 2008) a mělo by zahrnout všechny dívky narozené v roce 1996, resp. 1995. Toto očkování by bylo synchronizováno s pravidelnými preventivními prohlídkami prováděnými pediatry a mělo by být hrazeno v celém rozsahu zdravotními pojišťovnami či ze státních zdrojů.“ Teprve se vznikem Národní imunizační komise následovalo další doporučení, které schválilo 5 odborných společností 31. 3. 2011 a které jednoznačně podpořilo vstup této vakcíny do systému úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro dívky ve věkové kategorii 13–14 let, tedy před zahájením pohlavního života.

Očkování bylo u nás zahájeno díky novele zákona č. 48/1997 Sb. s účinností od 1. 4. 2012 a týkalo se dívek, kterým v době zahájení očkování nebylo více než 14 let (10). Do úhrady vstoupily obě dostupné očkovací látky. Výsledkem stanovené úhrady byla plně hrazená vakcína Cervarix (HPV 16, 18) a s částečným doplatkem vakcína Silgard (HPV 16, 18, 6, 11).

Nešťastné původní znění zákona o zdravotních službách z roku 2012 nutilo lékaře mít v případě zájmu o očkování proti HPV podepsán informovaný souhlas od obou rodičů a v praxi tak limitovalo zahájení tohoto očkování. Urychlená novela ještě v průběhu roku 2012 situaci významně zklidnila. V případě nepovinného očkování proti HPV je ale vyhláškou o náplni a provádění preventivních prohlídek uložena povinnost registrujícímu pediatrovi poučit dívku o možnosti prevence HPV infekce (11). Praxe ukázala, že znění zákona, které definuje úhradu vakcíny proti HPV ve třech dávkách, se dostává do rozporu s doporučením a následně SPC u obou dostupných očkovacích látek.

Systém očkování v ČR

Historie před rokem 1990 je spojena se zaváděním plošných povinných očkování a jednotným systémem dohledu nad vakcinační včetně plánování a objednávání vakcín, jednotným systémem kontroly ze strany spádových hygienických stanic (HS), s neexistující distribuční sítí mezi HS a vlastními ordinacemi, která byla nahrazována často vlastním dovozem vakcín ze strany očkovacích lékařů. Systém počítal s úhradou vlastní aplikace vakcín od zdravotních pojišťoven a výkon za provedení očkování byl smluvně zajištěn pro každou praxi praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD). Rok 1993 provází postupná realizace zákona o zdravotní péči v nestátních zdravotnických zařízeních, privatizace činnosti PLDD, vznik konkurenčního prostředí mezi jednotlivými praxemi a výkonový systém úhrady péče. Postupná emancipace PLDD, vzdělávání v oblasti očkování následované vstupem nových očkovacích látek na náš trh, dostupnost nových vakcín registrovaných v EU, narůstající počet cizinců a lidí žijících v zahraničí, jejichž děti jsou v ČR očkovány, to vše byly momenty, které postupně měnily zavedený předrevoluční model očkování. Důležitým momentem změny bylo i rozdělení hygienické služby na hygienické stanice a zdravotní ústavy. Součástí této změny byla

také změna distribuce očkovacích látek od roku 2009, tedy převedení skladování a distribuce na privátní firmu. Pomínu-li výtky, které provázely zavedení tohoto modelu, došlo každopádně k zjednodušení vlastní distribuce pro očkovací lékaře a bylo také ukončeno nepříjemné plánování spotřeby na budoucí období, ačkoli porodnost v rámci ČR je vždy dopředu daným parametrem pro plánování spotřeby očkovacích látek.

V roce 2006 byla založena Česká vakcinologická společnost ČLS JEP spojující zájem odborníků o tuto oblast napříč odbornostmi. Poradní orgány MZ ČR věnující se problematice očkování se etablovaly v revolučním období na platformě poradního sboru pro epidemiologii, následně vlastní pracovní skupiny pro očkování a nakonec ustavením a vznikem nového poradního orgánu – Národní imunizační komise ČR (NIKO) v roce 2010. Tato komise posunula ČR mezi další vyspělé státy, ve kterých již podobné expertní komise pro oblast očkování dávno pracovaly. Nezávislost členů NIKO je zajištěna podpisem deklarace konfliktu zájmů každého člena, a vylučuje tak přímé napojení na výrobce očkovacích látek. NIKO vydává základní doporučení pro oblast očkování vycházející z aktuální epidemiologické situace, respektuje nově publikované informace a aplikuje je do podmínek národního imunizačního kalendáře. Komise připravuje podklady pro případné změny vyhlášky o očkování, definuje antigenní složení vakcín pro povinná očkování a řeší aktuální otázky spojené s distribucí očkovacích látek.

Změna financování očkovacích látek

Jednou z největších změn systému očkování bylo rozhodnutí o změně financování vakcín používaných pro povinná očkování novelou zákona č. 48/1997 Sb. s účinností od 1. 1. 2012. Obavy z administrativní náročnosti tohoto modelu, který měl být poprvé uplatněn již v roce 2009, vedly zástupce PLDD v předstihu k vyjednání nárůstu úhrady za vlastní očkování. Bohužel se tyto obavy naplnily se změnou úhrady povinného očkování, která však nastala až v roce 2012. Systém nebyl v předstihu připraven, a tak se teprve v průběhu změny domlouvaly vlastní principy proplácení mezi distributory a zdravotními pojišťovnami, systém evidence provedených očkování formou vykazání konkrétní použité očkovací látky. Kromě změny financování povinného očkování vstupuje

v platnost v roce 2010 a následně v roce 2012 nový princip úhrady v rámci nepovinného očkování. Zdravotní pojišťovny dostaly možnost hradit další nové očkování proti pneumokokům (2010) a HPV u dívek (2012), a to formou proplacení očkujícím lékařem jím zakoupené vakcíny. Tato cesta byla umožněna jako jediná a pro lékaře, kteří neměli zájem se do tohoto modelu zapojit, neexistovala varianta.

Nový model financování povinného očkování dodnes neznamena kvalitnější informace o proočkování naší populace, a to i přesto, že zdravotní pojišťovny musí evidovat každou lékařem vykázanou dávku očkovací látky. Právě na základě těchto informací od lékařů by mělo docházet ke vzájemnému vyúčtování vakcín mezi zdravotními pojišťovnami a zvoleným distributorem.

Administrativní náročnost vykazování a evidence výkonů zatím neumožnila eliminovat chyby, a proto stále probíhají kontroly proočkování prováděné zaměstnanci orgánů ochrany veřejného zdraví. Povinnost pro zdravotní pojišťovny předávat data je zakotvena v podobě paragrafového znění zákona o ochraně veřejného zdraví. Zdravotní pojišťovny jsou povinny sdělovat Ministerstvu zdravotnictví počet očkovaných pojištěnců v členění podle očkovacího kalendáře stanoveného prováděcím právním předpisem, a to vždy do 30. dubna kalendářního roku za uplynulý kalendářní rok (12).

Aktuální očkovací kalendář

Poslední platná novela vyhlášky o očkování z roku 2010 zrušila provádění povinného plošného očkování proti tuberkulóze a upravila i intervaly pro zahájení aplikace hexavakcíny. Očkování u dětí se zahajuje od 9. týdne (2 měsíce) podáním první dávky hexavakcíny. U dětí, které jsou z důvodů individuálně zvýšeného rizika očkovány proti tuberkulóze (BCG), dochází k posunutí prvního očkování hexavakcínou zpravidla o dalších 12 týdnů. Indikace BCG vakcinace musí být vždy velmi uvážena a týká se jen velmi malého procenta dětí. Podle šetření, které bylo pracovníky HS provedeno v roce 2012, byla BCG vakcinace provedena u 3 % novorozenců dětí narozených od 1. 1. 2012 do 30. 6. 2012.

Ve stejné době simultánně nebo s odstupem od hexavakcíny je možné zahájit aplikaci nepovinného očkování

Věk	Nemoc, proti níž se očkuje
od 4. dne	tuberkulóza (rizikové skupiny)
2 měsíce (9. týden)	hexavakcína 1. dávka
3 měsíce	hexavakcína, 2. dávka
	pneumokoková onemocnění, 1. dávka – nepovinné (je možné zahájit již od 2. měsíce)
4 měsíce	hexavakcína, 3. dávka
	pneumokoková onemocnění, 2. dávka – nepovinné
5 měsíců	pneumokoková onemocnění, 3. dávka – nepovinné
15 měsíců	spalničky, zarděnky, příušnice, 1. dávka
10.–18. měsíc	hexavakcína, 4. dávka
10.–15. měsíc	pneumokoková onemocnění, 4. dávka – nepovinné
21. – 25. měsíc	spalničky, zarděnky, příušnice, 2. dávka
5.–6. rok	záškrť, tetanus, dávný kašel – přeočkování
10.–11. rok	záškrť, tetanus, dávný kašel, dětská přenosná obrna – přeočkování
13–14 let u dívek	HPV (3 dávky) – nepovinné

Tab. Očkovací kalendář 2015

proti pneumokokovým nákazám. Očkování hexavakcínou i proti pneumokokům je nutné podat ve 3dávkovém schématu s přeočkováním v intervalu minimálně 6 měsíců od poslední dávky základního schématu. Další očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím zahajujeme od 15 měsíců, druhá dávka se podává za 6 měsíců od první aplikace. Přeočkování DTP v 5 letech je následováno další dávkou za dalších 5 let, která je rozšířena o poslední povinnou dávku proti přenosné dětské obrně. Celoživotní přeočkování proti tetanu se provádí dosud v souladu se zněním vyhlášky o očkování každých 10–15 let, první je dané na věk očkovaného 25–26 let. Očkovací kalendář je také doplněn o další hrazené očkování u dívek proti HPV ve věku 13–14 let.

Nad rámec hrazeného očkování jsou k dispozici i další očkovací látky pro nepovinné očkování. Pro tato očkování jsou odbornými společnostmi připravována doporučení, která po projednání Národní imunizační komisí jsou následně zveřejňována na stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR (www.mzcr.cz) a České vakcinologické společnosti ČLS JEP (www.vakcinace.eu). Součástí těchto doporučení jsou i definované rizikové skupiny, kde je dané očkování zvláště doporučeno. Posledním z doporučení, která refletovala vstup nové očkovací látky na náš trh, bylo doporučení pro očkování proti meningokokům.

Závěr

Očkování v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) je v poslední době stále více diskutovaným tématem. Významně nabývá na důležitosti kvalita komunikace mezi lékařem a rodiči malých dětí. Důvěra, která se vytváří postupně a která pak může eliminovat škodlivé vlivy přicházející zvenčí, by neměla být narušena nedostatečně podanými informacemi. Velké množství tzv. odborných publikací z oblasti očkování, ale i publikace některých lékařů, kteří používají jednostranné argumenty, to vše může mít v budoucnu vážné následky. Pro lékaře je důležitá jak vybavenost odbornými argumenty, tak také zvolení vhodného a pro rodiče pochopitelného způsobu komunikace, především v oblasti vysvětlování přínosů a možných rizik vakcinace. Rozsah potřebných znalostí a vědomostí z oblasti očkování nabývá značných rozměrů a našim společným zájmem je mít k dispozici projekty umožňující vzdělávání lékařů i laické veřejnosti.

Správně nastavené vakcinační programy a podpora očkování mohou mít významný efekt ve smyslu dosažení vysoké proočkování. Naopak nedostatečná a nesprávná argumentace může významně narušit systém prevence závažných infekčních onemocnění vlivem poklesu proočkování nebo nedostatečné ochrany u nejmenších dětí.

Bohužel nyní čelíme nárůstu odpůrců očkování. V praxi musíme uplatňovat

individuální schémata, řešíme právní otázky spojené s odmítáním očkování a odkladem do pozdějšího věku. Není to ale jen problém ČR, vše souvisí s poklesem výskytu závažných nemocí, a tedy i klesající obavou z onemocnění. Ve společnosti pak nabývají na síle diskuse o možných rizicích vlastního očkování. V této situaci zatím ČR volí zachování systému povinného očkování proti devíti nemocem a budoucnost ukáže, jak dále se systém v ČR bude vyvíjet. Nepochybně narůstá dále administrativní náročnost celého procesu, diskuse o očkování zaměstnává PLDD. Jasně deklarovaná podpora očkování ze strany státu, vyřešení zodpovědnosti za možné reakce po očkování, podpora zdravotních pojišťoven v podobě platby za práci spojenou s udržením proočkovatelnosti naší populace, to vše jsou

aktuálně diskutovaná témata, jejichž uspokojivé řešení bude mít významný vliv na další vývoj očkování v ČR.

Literatura:

1. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Praha: Galén, 2005. s. 12
2. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Praha: Galén, 2005. s. 14
3. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška MZ ČR č. 299/2010 Sb.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Tuberkulóza a respirační nemoci 2013. Zdravotnická statistika 2013. Available from: <http://uzis.cz>
5. Lebedová V, Beneš Č, Křížová P. Zprávy CEM – závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v ČR v období 2009–20013. SZÚ. 2014; 23(5):170.
6. EPIDAT. Hlášený výskyt akutní VHB v letech 2003–2012 v ČR – absolutně. Available from: <http://szu.cz>
7. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška MZČR č. 537/2006 Sb.

8. Sbírka předpisů ČR 2009. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění v novelizované podobě.

9. Cabrnchová H, Křížová P. První zkušenosti a dopad zavedení hrazeného nepovinného očkování proti pneumokokům v ČR. *Vakcinologie*. 2011;3:93-6.

10. Sbírka předpisů ČR 2012. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění v novelizované podobě.

11. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška MZ ČR č. 70/2012 Sb.

12. Sbírka předpisů ČR 2011. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví v novelizované podobě.

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
praktický lékař pro děti a dorost
Libušská 183/49
142 00 Praha 4
e-mail: hana@cabrnch.cz
www.cabrnchova.cz

Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením v praxi praktického lekára: pacient s alergickými chorobami

Vaccination of patient with immune mediated diseases in the general practice: patient with allergies

doc. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA, Dott.Ric.¹, MUDr. Radovan Košturiak^{1,3},
MUDr. Otilia Petrovičová¹, MUDr. Radovan Košturiak^{1,2}, MUDr. Ingrid Urbančíková, Ph.D., MPH³

¹Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie rizikových detí a dorastu,
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, Univerzitná nemocnica, Martin, Slovensko

²Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra, Slovensko

³Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie detí s komplikáciami a kontraindikáciami očkovania,
Lekárska fakulta UPJŠ, Detská fakultná nemocnica, Košice

Súhrn:

Alergické choroby dnes postihujú čoraz viac ľudí a predstavujú špecifickú skupinu pacientov vo vzťahu k očkovaniu. Na základe viacerých štúdií bolo dokázané, že očkovanie vo všeobecnosti nezvyšuje riziko vzniku alergických chorôb a zároveň nepredstavuje rizikový faktor vo vzťahu k exacerbáciám základného alergického ochorenia. Naopak očkovanie vybranými vakcínami môže predstavovať protektívny faktor pred rozvojom alergií. Alergické reakcie po očkovaní sú relatívne zriedkavé, a to najmä systémové formy. Alergické reakcie po očkovaní sú najčastejšie vyvolané prídavnými látkami vo vakcínach (najmä želatína, antibiotiká, zriedkavo vaječné proteíny). Výskyt systémových anafylaktických reakcií po očkovaní, ktoré sú považované za jedinú univerzálnu kontraindikáciu ďalšieho očkovania danou konkrétnou vakcínou, je veľmi nízky, pričom aj u týchto pacientov ide väčšinou o kontraindikáciu relatívnu. Odhadovaná frekvencia anafylaktických reakcií po podaní vakcín je 0,65–1 prípad na 1 milión podaných dávok. Nevyhnutný je adekvátny prístup a reálne zhodnotenie alergického pôvodu, pretože pri nesprávnej interpretácii vzniknutej reakcie dochádza k stanoveniu falošnej trvalej kontraindikácie a zastaveniu ďalšieho očkovania. Očkovanie predstavuje zároveň aj významnú súčasť manažmentu pacientov s rôznymi formami alergických chorôb, a to najmä vzhľadom na prevenciu rôznych infekčných ochorení, ktoré môžu viesť k exacerbácii základného alergického ochorenia či zhoršenia jeho priebehu. Na druhej strane rôzne formy alergií nepredstavujú zásadné obmedzenia pre očkovanie jednotlivými vakcínami. Väčšina pacientov alergických na vaječné proteíny môže byť očkovaná vakcínami aj s obsahom vaječných proteínov, pričom opatrnosť je potrebná len u pacientov s anafylaktickými reakciami po vaječných proteínoch alebo po predchádzajúcej dávke danej vakcíny.

Kľúčové slová: alergické choroby, hygienická teória, senzibilizácia, špecifické situácie, kontraindikácia

Summary:

Allergic diseases affect more and more people and represent an important specific group of patients in relation to vaccination. Based on the studies' results, it can be generally assumed that vaccination in general does not increase the risk of allergic diseases' development and does not represent a risk factor for exacerbations of allergic disease. Conversely, vaccination with selected vaccines could present a protective factor against the development of allergies. Allergic reactions after vaccination are relatively rare, especially systemic reactions. Allergic reactions to vaccines are usually provoked by adjuvant substances presented in vaccines (especially gelatine, antibiotics; rarely egg proteins). Incidence of systemic anaphylactic reactions after the vaccination, which are considered to be the only universal contraindications for further vaccinations with specific particular vaccine, is usually very low and also in these patients, it could be considered to be only relative contraindication. Expected frequency of anaphylactic reactions after vaccine application is 0.65 to 1 cases per 1 million of applied doses. It is essential to provide an adequate approach and realistic evaluation of allergic origin of the observed reaction, because due to possibly incorrect interpretation of the reaction, false contraindication is established and further vaccination is stopped wrongly. Vaccination also represents an important part of management of patients with various forms of allergies, especially for prevention of infections, which can cause the exacerbations of allergic diseases or the worsening of their course. On the other hand,

different forms of allergies usually do not represent an important limitations for vaccination with particular vaccines. The majority of the patients with egg allergy can be vaccinated also with the vaccines with egg protein content, however, special caution should be taken with patients with a history of anaphylactic reactions after egg exposure or previous egg protein-containing vaccine application.

Keywords: allergic diseases, hygiene theory, sensibilization, specific situations, contraindications

Vakcinologie 2015;9(3):119–126

Alergické choroby a očkovanie

Alergické choroby považujeme za najväčšiu skupinu tzv. civilizačných ochorení, ktorá postihuje približne tretinu populácie. Ich výskyt neustále narastá, pričom sa predpokladá, že na konci tohto desaťročia bude na nejakú klinicky manifestnú formu alergie trpieť každý druhý jedinec populácie. Medzi najčastejšie teórie vysvetľujúce nárast alergií a alergických chorôb patrí *hygienická teória* a jej revidovaná verzia, ale najnovšie aj tzv. *epigenetická teória*, ktorá vysvetľuje zmeny v expresii génov na základe rôznych biochemických zmien na povrchu nukleových kyselín či histónov, ktoré sú indukované rôznymi vplyvmi z vonkajšieho aj vnútorného prostredia (1, 2). Klinické prejavy alergie môžu postihovať jeden orgán, ale nezriedka pozorujeme postihnutie viacerých orgánov alebo orgánových systémov. Postupný sekvenčný výskyt alergických prejavov v rôznych orgánových systémoch (najprv koža a tráviaci trakt, neskôr dýchací systém) sa označuje výrazom atopický pochod (marš). Samostatnou skupinou jedincov sú tí, ktorí vykazujú pozitívitu v kožných prick testoch alebo pri vyšetrovaní špecifických IgE v krvi, pri absencii klinických prejavov alergie. Týchto jedincov označujeme za senzibilizovaných.

V súčasnosti rozlišujeme niekoľko rovín vo vzťahu očkovania k jednotlivým alergickým chorobám:

- **Alergické reakcie na vakcíny a ich jednotlivé zložky:** reálny výskyt alergických reakcií po očkovaní je veľmi nízky, pričom najrizikovejšie sú želatína a vaječné proteíny.
- **Očkovanie ako etiopatogenetický spúšťač rozvoja** alergických chorôb.
- **Očkovanie ako spúšťač exacerbácií** a zhoršenia alergických chorôb a prejavov.
- **Očkovanie ako protektívny faktor** chrániaci pre rozvojom alergických chorôb.
- **Očkovanie ako súčasť manažmentu**

alergických chorôb s cieľom prevencie infekčných komplikácií pri jednotlivých alergických chorobách.

Očkovanie a vznik alergických chorôb

Vzhľadom na pozorovaný nárast alergických osôb je často diskutovanou otázkou, či je očkovanie spoluzodpovedné za zvyšovanie výskytu alergických chorôb v populácii. Existuje viacero hypotéz, podľa ktorých by mohlo očkovanie teoreticky participovať na náraste alergických chorôb v populácii:

1. Hygienická teória, podľa ktorej v dôsledku aplikácie čoraz väčšieho počtu vakcín proti rôznym infekčným ochoreniam dochádza k poklesu rôznych infekčných stimulov participujúcich na vývoji optimálnej a vyrovnanej imunitnej reaktivity v detskom veku, čo v konečnom dôsledku vedie k narušeniu rovnováhy medzi jednotlivými subpopuláciami T-lymfocytov s preferenciou T_H2 bunkovej odpovede a rozvojom alergickej hyperreaktivity.

2. Priamy imunopotenciačný efekt aplikovaných vakcín na zmenu imunitnej reaktivity (podpora T_H2 odpovede) s následným vznikom alergických chorôb.

3. Stimulačný efekt niektorých adjuvancií (najmä zlúčenín hliníka) na $TH2$ -bunkovú odpoveď a následný vznik hypersenzitivity.

4. Dominancia prevalencie alergických chorôb v predškolskom veku, tj. v rovnakom období aplikácie väčšiny vakcín v rámci národných imunizačných programov, čo môže viesť k zdanlivej asociácii medzi nimi navzájom.

V literatúre nachádzame pomerne veľa štúdií rôzneho dizajnu, ktoré sa zaoberali možným vzťahom medzi očkovaním, zložkami vakcín a nárastom alergických chorôb. Výsledky štúdií boli často nejednotné a rozporuplné, čo súviselo jednak s rôznym dizajnom štúdií, rôznymi schémami a druhmi aplikovaných vakcín či použitých adjuvancií alebo nejednotnou definíciou

jednotlivých alergických chorôb. Aj napriek týmto metodologickým problémom však možno z týchto štúdií vyvodit' niektoré spoločné závery (1, 3).

Donedávna sa nárast alergických chorôb vysvetľoval na základe už spomenutej hygienickej teórie. Súčasná vedomosti ukazujú, že vysvetľovanie nárastu alergií v súvislosti s očkovaním v kontexte tejto teórie nie je odôvodnené. Očkovanie jednak nechráni pred bežnými infekciami detského veku, ale je určené proti závažným infekčným chorobám. Navyše choroby, ktorým sa dá predísť očkovaním, sú vo väčšine prípadov závažné a vysoko nákazlivé a ich prenos nezávisí od stupňa hygieny alebo úrovne zdravotnej starostlivosti v danej krajine. Naopak, deti s rôznymi parazitárnymi ochoreniami, ktoré vedú k nadmernej stimulácii T_H2 bunkovej odpovede, majú incidenciu alergických chorôb nižšiu ako deti bez helmintóz (4). Podobne bolo dokázané, že recidivujúce infekcie dýchacích ciest alebo opakované gastroenteritídy môžu zvýšiť riziko rozvoja bronchiálnej astmy alebo potravinovej alergie. Samotná hygienická teória prešla viacerými revíziami a dnes vieme, že sa nezakladá len na rovnováhe medzi T_H1 a T_H2 bunkovou odpoveďou. Na týchto imunitných procesoch sa spolupodieľa viacero ďalších bunkových populácií (napr. T-regulačné lymfocyty), pričom na rovnováhe imunitnej reaktivity participujú okrem vplyvov vonkajšieho prostredia aj rôzne faktory vnútorného prostredia (5). Viaceré vakcíny dokonca dokázateľne stimulujú aktivitu T regulačných lymfocytov, a preto nie je dôvod predpokladať, že akákoľvek vakcína by bola schopná na základe jednoduchého vychýlenia T_H1/T_H2 rovnováhy vyvolať alergické (T_H2) alebo naopak autoimunitné (T_H1) choroby. Každý jeden antigén navyše je rozpoznávaný len veľmi malou časťou z celkového počtu T- alebo B-lymfocytov na základe komplementarity špecifického receptora na povrchu týchto

buniek. Medzi antigénom (aj vakcínovým) a receptorom existuje vzťah na princípe kľúča a zámku, čiže nie každý lymfocyt vie rozpoznať akýkoľvek antigén. Na základe obrovského množstva rôznych lymfocytov so širokou škálou ich špecifických receptorov je jediniec pripravený od útleho veku rozpoznávať široké spektrum rôznych antigénov z vonkajšieho prostredia, na základe čoho je aj teória o „preťažovaní“ imunitného systému napr. kombinovanými vakcínami neopodstatnená. Jeden antigén je preto rozpoznávaný len malým počtom T-lymfocytov, ktoré následne dozrievajú a delia sa. Na základe povahy konkrétneho antigénu (a rôznych prídružených faktorov) dochádza následne v rozpoznávajúcom T-lymfocyte k tvorbe buď T_H1 , alebo T_H2 cytokínov, ale v žiadnom prípade nedochádza k porušeniu tejto rovnováhy na úrovni celého organizmu. Ak T-lymfocyty stimulované antigénmi z vakcíny produkujú T_H2 cytokíny, T_H1 odpoveď nie je narušená na úrovni celého organizmu a ani nedochádza k paralýze v tejto časti imunitnej odpovede, ktorá by viedla k zvýšenému riziku napr. vírusových infekcií na základe chýbania dostatočnej tvorby interferónov (1).

Viacere štúdie skúmali možný vzťah medzi očkovaním rôznymi vakcínami a vznikom alergických chorôb. Veľké populačné štúdie nepotvrdili vzťah medzi očkovaním a vznikom jednotlivých alergických chorôb, keďže proporcia alergických chorôb bola podobná medzi očkovanými a neočkovanými jedincami. Viacere štúdie skúmali vzťah medzi vznikom a závažnosťou atopického ekzému (AE) a očkovaním. Olesen et al. pozorovali vyšší výskyt AE v skupine detí očkovaných proti morbilám v porovnaní s neočkovanými, avšak výskyt ekzému bol rovnaký ako v skupine detí, ktoré prekonal morbilu (6). Podobne bola zistená slabá asociácia medzi výskytom ekzému v 7. roku života a vybranými očkovaniami (7), pričom v štúdií Nilssona et al. tento vzťah nepozorovali (8). V dvoch veľkých štúdiách (ekologická analýza prospektívnej medzinárodnej celosvetovej štúdie a prospektívna kohortová štúdia) bola naopak zaznamenaná negatívna asociácia medzi očkovaním proti morbilám, mumpsu či diftérii-tetanu-pertussis a atopickým ekzémom (9, 10). Hennino et al. potvrdili, že očkovanie proti morbilám nielenže nezhoršuje prejavy ekzému, ale dokonca zlepšuje markery alergického zápalu (11). V ďalšej štúdií bol pozorovaný

kumulatívnu dávkou vakcín) na ochranu pred rozvojom stredne ťažkých a ťažkých foriem ekzému (12).

Podobne bol analyzovaný aj vzťah medzi očkovaním a astmou či inými respiračnými alergickými prejavmi a chorobami. Nakajima et al. pozorovali slabý vzťah medzi očkovaním proti diftérii a astmou v 7. roku života, ale pri iných vakcínach tento vzťah pozorovaný nebol. Ak sa porovnal vzťah k neskorším formám astmy a ekzému, zistil sa naopak ochranný efekt týchto očkovaní (7). Pri neskoršom vyhodnotení tej istej kohorty jedincov sa však vzťah medzi astmou a očkovaním už nepozoroval (13). Na základe toho možno predpokladať, že ak aj existuje možný vzťah medzi očkovaním a rozvojom alergických respiračných prejavov, je limitovaný len na skorý vek a postupne odznieva. V niekoľkých štúdiách bol pozorovaný vzťah medzi očkovaním proti pertussis, diftérii a tetanu a rizikom vzniku astmy a respiračných alergických prejavov (14–18), avšak išlo väčšinou o staršie štúdie s viacerými metodologickými nedostatkami (predovšetkým malý počet neočkovaných jedincov v kontrolnej skupine). Väčšie a novšie štúdie tento efekt naopak vyvrátili (10, 12, 13, 19–27). V známej celosvetovej štúdií ISAAC zameranej na epidemiológiu alergických chorôb sa pozoroval protektívny vplyv očkovania proti DTP a morbilám pred vznikom wheezingu a rinokonjunktivitídy (9). Naopak v skupine detí s prekonaným čiernym kašľom bola pozorovaná vyššia frekvencia astmy a astmatických príznakov.

Alergické reakcie na vakcíny a ich zložky

Vedľajšie príhody po očkovaní sú relatívne časté, pričom medzi najčastejšie patria lokálne reakcie (erytém, edém, indurácia) alebo exantémové prejavy (napr. urtikária alebo makulopapulárny či iný nešpecifický kožný výsev), a to najmä po očkovaní vakcínami obsahujúcimi toxoidy a vakcínami proti hepatitíde B (tab. 1) (28, 29). Na základe súčasných vedomostí, ako aj literárnych údajov väčšina z týchto reakcií nie je výsledkom hypersenzitivity, ale skôr nešpecifickej zápalovej odpovede. Reálny výskyt alergických reakcií po očkovaní je veľmi nízky. V štúdií Gold et al. vykazovali iba u 10 % detí s anamnézou údajnej generalizovanej alergickej reakcie po predchádzajúcom očkovaní podobnú reakciu pri preočkovaní, pričom u väčšiny z nich nešlo o prejav alergickej hypersenzitivity (30).

Vo všeobecnosti sa vyskytujú najčastejšie lokálne akútne a oneskorené reakcie. Výskyt systémových anafylaktických reakcií po očkovaní, ktoré sú považované za jedinou univerzálnu kontraindikáciu ďalšieho očkovania danou konkrétnou vakcínou, je veľmi nízky, pričom aj u týchto pacientov ide väčšinou o kontraindikáciu relatívnu. Odhadovaná frekvencia anafylaktických reakcií po podaní vakcín je 0,65–1 prípad na 1 milión podaných dávok. Prevalenčné dáta sa líšia pri konkrétnych vakcínach: MMR vakcína – 2,10 prípadov na 10^6 dávok (obvykle reakcie na želatínu), vakcína proti varicelle – 3 prípady na 10^6 (opäť na podklade reakcie na želatínu), vakcína

Imunitne-podmienené reakcie na vakcíny a ich zložky	
imunitné reakcie	klinické príznaky
IgE-mediované	urtikária, angioedém, rinokonjunktivitída, bronchospazmus, anafylaxia, gastrointestinálne prejavy (hnačka, zvracanie, kŕkľovitá bolesť brucha)
Imunokomplexové (IgG)	vaskulitída, myokarditída
T-bunkové	makulopapulárny exantém, ekzém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), erythema multiforme
Pseudoalergické (priama aktivácia buniek)	urtikária, angioedém, anafylaktoidná reakcia, gastrointestinálne prejavy
Autoimunitné/zápalové	trombocytopenia, vaskulitída, polyradikuloneuritída, Guillain-Barrého syndróm, makrofágová myofascitída, reumatoidná artritída a reaktívne artritídy, sarkoidóza, bulózne pemfigoid, lichen planus, polymyalgia

Tab. 1 Prehľad možných imunitných mechanizmov jednotlivých klinických prejavov imunitne podmienených reakcií na vakcíny a ich zložky (voľne podľa 29)

Anamnéza u pacienta s podozrením na alergickú reakciu po očkovaní

Vek a pohlavie pacienta
Špecifické príznaky, ktoré boli pozorované
Čas vzniku príznakov po aplikácii vakcíny a ev. prítomnosť podobných príznakov v minulosti po očkovaní
Možná expozícia iným alergénom v čase očkovania a v období pred a po ňom
Údaje/správy z návštevy lekára, pohotovosti či nemocničného zariadenia
Liečebný postup a lieky, ktoré boli podané a ich vplyv na príznaky
Trvanie príznakov, zmena ich intenzity a čas odznenia
Predchádzajúce očkovania, intervaly očkovania a zmeny oproti štandardným schémam
Anamnéza alergických ochorení (potravinová alergia, lieková alergia, ekzém, astma, rinitída)
Lieková anamnéza (chronická medikácia, lieky počas očkovania)
Údaje o aplikovanej vakcíne (druh, značka, šarža, expirácia, uskladnenie)

Tab. 2. Základné anamnestické údaje potrebné pri vyhodnotení novej alergickej reakcie na vakcínu alebo jej zložky (voľne podľa 34)

proti hepatitíde B – 1 prípad na 600 000 dávok vakcíny (na podklade reakcie na kvasnicu), HPV vakcíny – 1,3–2,6 prípadov na 100 000 podaných dávok (najmä reakcie na polysorbát 80) a chrípkové vakcíny – 0,024 prípadov na 100 000 dávok (z toho nebola popísaná ani jedna fatálna príhoda a nedokázal sa ani súvis s reakciou na vaječné proteíny) (1, 31). V prípade očkovania proti pandemickej chrípke bola popísaná vyššia frekvencia anafylaktických reakcií v porovnaní s očkovaním proti sezónnej chrípke – 1,3 reakcií na 100 000 podaných dávok (32).

Adekvátny prístup a reálne zhodnotenie alergického pôvodu ťažkostí sú nevyhnutné, pretože pri nesprávnej interpretácii vzniknutej reakcie môže dôjsť k stanoveniu falošnej trvalej kontraindikácie a zákazu ďalšieho očkovania (tab. 2). Boli vypracované štandardizované postupy pre hodnotenie a klasifikáciu vzniknutých alergických a anafylaktických reakcií po aplikácii vakcín, ktoré je potrebné dodržiavať, a to nielen z hľadiska charakterizovania danej reakcie, ale aj neskorších dôsledkov pre samotného pacienta a ďalšiu realizáciu očkovania (31). Skutočné alergické reakcie po očkovaní sú raritné, ale ich správna identifikácia je rovnako nevyhnutná, pretože môžu byť aj život ohrozujúce (najmä anafylaktické reakcie). Len zriedka je príčinou alergickej reakcie samotná účinná látka vakcíny (ojedinele toxoidy alebo pneumokokové antigény). Oveľa častejšie vznikajú hypersenzitívne

reakcie na pomocné látky alebo niektoré zložky, ktoré sa dostávajú do vakcíny v priebehu procesu výroby. Môže ísť o *reziduálny živočíšny alebo iný proteín* (napr. vaječné proteíny – ovalbumín, kuracie bielkoviny, kazeín, kvasinkové proteíny), *antibiotikum* (neomycín, streptomycín, polymyxín B) či *konzervačné a stabilizujúce látky* (napr. želatína, dextrán) (1, 28). V súčasnosti je na základe moderných technológií výroby vakcín obsah týchto látok minimalizovaný, čím významne klesá aj riziko alergických reakcií na vakcíny a ich zložky.

Podľa rýchlosti nástupu reakcií po očkovaní rozlišujeme **skoré (okamžité)** a **neskoré reakcie**. Väčšina akútnych alergických reakcií je sprostredkovaná protilátkami izotypu IgE proti zložke (zložkám) vakcíny. Reakcie vznikajú typicky v priebehu niekoľkých minút, prípadne do 4 hodín, pričom najčastejšie možno pozorovať urtikáriu a angioedém, prípadne zriedkavejšie nazálnu kongesciu, kašeľ, stridor, dyspnoe, gastrointestinálne príznaky alebo rozvoj anafylaktickej generalizovanej reakcie. Oneskorené alergické reakcie sa rozvíjajú v priebehu hodín až niekoľkých dní (max. do 2–3 týždňov), pričom väčšina z nich vzniká na podklade formácie imunokomplexov alebo reakcií bunkovej imunity. Najčastejšie sa vyskytujú kožné výsevy (urtikária, erythema multiforme alebo makulopapulózne exantémy). Niektoré neskoré reakcie nie sú mediované imunitne, ako napr. nodozity v mieste aplikácie vakcín s obsahom solí

hliníka, ktoré sú skôr iritačným prejavom prechodného trvania (tab. 1) (34).

Reakcie na vaječné proteíny môžu vzniknúť po očkovaní vakcínami pripravovanými na kuracích embryách. Ide predovšetkým o vakcíny proti chrípke, hoci u nás registrované vakcíny majú nízky až veľmi nízky obsah vaječných proteínov, čo zásadne znižuje riziko eventuality alergických reakcií. Vakcíny proti MMR, besnote a klieštovej encefalitíde sa pripravujú na kuracích fibroblastoch, a preto je obsah vaječných proteínov zanedbateľný. Z tohto dôvodu nie je u pacientov alergických na vaječné proteíny potrebná realizácia žiadnych vyšetrení a ani prípravy pred samotným očkovaním danými vakcínami. Oveľa častejšou príčinou alergických reakcií na vakcíny sú *reakcie na želatínu*. Želatína je stabilizačná látka, ktorá vzniká parciálnou hydrolyzou bovinného či porcinného kolagénu (bovinný pôvod je v niektorých vakcínach proti besnote, v ostatných vakcínach je želatína porcinného pôvodu). Reakcie na želatínu môžu vzniknúť po očkovaní proti MMR alebo varicelle. Vakcína proti diftérii, tetanu a pertussis môže obsahovať stopové množstvá kazeínu, a preto v jednej práci autori upozornili na možnosť alergických reakcií po týchto vakcínach u pacientov s ťažkou formou alergie na kravské mlieko a vysokými koncentraciami IgE protilátok proti kazeínu (35). Práca mala však viaceré nedostatky a na základe súčasných poznatkov je toto riziko vyhodnotené ako veľmi nízke, čiže títo pacienti môžu byť očkovaní bez špeciálnych opatrení (36). Pri očkovaní proti hepatitíde B alebo ľudským papilomavírusom sa môžu vyskytnúť lokálne alergické reakcie vyvolané *odpoveďou na kvasinkové proteíny*, keďže sa tieto vakcíny pripravujú pomocou kvasiniek. *Reakcie na antibiotiká* (najmä neomycín) sú veľmi zriedkavé a vo väčšine prípadov len lokálne. V prípade alergickej reakcie na neomycín uvedenej v anamnéze treba vyhodnotiť, po akom prípravku došlo k alergickej reakcii, pretože celkové alergické reakcie sú po očkovaní vakcínami s obsahom tohto antibiotika zriedkavé a väčšinou lokálne, prípadne možno pozorovať kožný výsev. Do dnešného dňa bola zdokumentovaná len jedna anafylaktická reakcia po očkovaní vakcínou obsahujúcou stopy neomycínu (1, 34). Alergia na penicilínové antibiotiká nepredstavuje pri očkovaní žiadne obmedzenie, keďže vakcíny tieto antibiotiká

neobsahují. Reakcie na ostatné zložky vakcín (napr. *latex*) sú veľmi zriedkavé.

Očkovanie pacientov s alergickými chorobami

Očkovanie predstavuje významnú časť manažmentu pacientov s rôznymi formami alergických chorôb, a to najmä vzhľadom na prevenciu infekčných ochorení, ktoré môžu viesť k exacerbácii základného alergického ochorenia či zhoršeniu jeho priebehu. Viaceré štúdie ukázali, že alergické choroby nepredstavujú riziko vo vzťahu k očkovaniu bežne používanými vakcínami a nie sú ani potrebné špeciálne protokoly či opatrenia pri očkovaní týchto jedincov (37).

Alergia na vaječné proteíny patrí medzi najčastejšie formy potravinovej alergie, pričom u malej časti pacientov môžu byť prítomné aj systémové anafylaktické reakcie. Výskyt alergie na vaječné proteíny je vyšší u detí, pričom u väčšiny z nich nastáva so stúpajúcim vekom navodenie oneskorenej tolerancie a vyhasnutie alergie. Časť populácie ostáva senzibilizovaná na alergény vajčička, hoci klinické prejavy alergie chýbajú. Donedávna predstavovala alergia na vaječné proteíny jedno z najčastejších obmedzení pri očkovaní vakcínami, ktoré sa pripravujú s použitím kuracích embryí alebo ich častí. V našich podmienkach ide o tieto vakcíny:

- vakcíny proti morbilám, mumpsu a ru-beole (MMR),
- vakcíny proti kliešťovej encefalitíde,
- vakcíny proti sezónnej chrípke,
- vakcíny proti pandemickej chrípke A H1N1,
- vakcíny proti žltej zimnici,
- vakcíny proti besnote.

MMR vakcíny, ako aj vakcíny proti kliešťovej encefalitíde a besnote (Rabipur®) sa pripravujú na kuracích fibroblastoch, a preto je obsah vaječných proteínov v týchto vakcínach zanedbateľný až nedetekovateľný. Práve preto nepredstavujú tieto vakcíny zvýšené riziko pre pacientov alergických na vaječné proteíny (38). Vzhľadom na závažnosť chorôb, proti ktorým je MMR vakcína zameraná, nie je opodstatnené odkladanie tohto očkovania u detí alergických na vaječné proteíny. V prípade MMR vakcíny môže alergickú reakciu ojedinele vyvolať želatína alebo stopy neomycínu, ktoré sú prítomné vo vakcíne. Dieťa s významnou anafylaktickou reakciou po prvej dávke MMR vakcíny by malo mať vyšetrenú postvakcinačnú imunitnú odpoveď a v prípade prítomnosti protektívnych hladín protilátok nemusí

dostať druhú dávku vakcíny, prípadne môže byť odložená na neskôr. Nedávne pozorovania však ukázali bezpečnosť týchto vakcín aj u pacientov s alergiou na želatínu (39). V príbalovom letáku niektorých vakcín je uvedená kontraindikácia ich podávania pacientom alergickým na vaječné proteíny (napr. vakcíny proti kliešťovej encefalitíde). Obsah týchto príbalových letákov bol však vytvorený pred zavedením nových odporúčaní a žiaľ mnohé deti a pacienti sú chybné a neopodstatnene vyradení z očkovania týmito vakcínami. V súčasnosti u nás dostupné vakcíny proti chrípke obsahujú nízku alebo veľmi nízku koncentráciu vaječných proteínov, a preto ani tieto vakcíny nepredstavujú významnejšie riziko pre pacientov alergických na vajcia. Väčšina z týchto pacientov môže byť očkovaná v ambulanciách bez potrebnej hospitalizácie alebo observácie v nemocničnom zariadení. Na základe najnovších odporúčaní nie je potrebná realizácia ani kožných testov alebo laboratórnych vyšetrení u pacientov s alergiou na vajce, a to ani pred očkovaním vakcínami s obsahom vaječných proteínov. Nedávne štúdie ukázali, že aj pacienti s prekonanou anafylaxiou po expozícii vaječným proteínom tolerujú vakcíny s obsahom týchto zložiek bez výraznejšieho rizika pre vznik alergickej reakcie. Výskyt postvakcinačných alergických reakcií je podľa viacerých štúdií u pacientov alergických na vajcia podobný ako u skupine jedincov bez tejto formy alergie. Vo všeobecnosti možno povedať, že aj pacienti s anamnézou anafylaktickej reakcie na vaječný proteín (s inou prídruženou alergickou chorobou alebo bez nej) môžu byť bezpečne očkovaní vakcínou proti chrípke s obsahom vaječných proteínov nižším ako 0,333 µg/ml (všetky u nás dostupné vakcíny). Títo pacienti môžu byť očkovaní v jednej dávke, bez frakcionácie, s následným sledovaním pacienta (minimálne 30–60 minút). Štúdie zároveň potvrdili bezpečnosť živej atenuovanej chrípkovej intranazálnej vakcíny v tejto skupine pacientov (40, 41). Akokoľvek, ak pacient prekonal anafylaktickú reakciu po predchádzajúcej dávke vakcíny, je potrebné vyšetrenie špecialistom s naplánovaním postupu pri prípadnom ďalšom očkovaní (42).

Výskyt **atopického ekzému** (AE) je v detskom veku častejší v porovnaní s dospelými. Varicella je častým infekčným ochorením v detstve, ktoré môže byť komplikované tak lokálnymi ako aj systémovými prejavmi sekundárnej bakteriálnej

infekcie. Práve vzhľadom na rizikový priebeh varicelly a jej možné komplikácie u detí s rôznymi formami atopického ekzému je *očkovanie proti varicelle* obzvlášť vhodné pre túto skupinu pacientov. Niektorí autori pozorovali zlepšenie príznakov ekzému po prekonaní prirodzenej infekcie vírusom varicella-zoster, pričom toto zlepšenie možno pozorovať aj u časti detí po očkovaní proti varicelle. Štúdie ukázali účinnosť, dostatočnú imunogenitu ako aj bezpečnosť očkovania proti varicelle u detí s AE (43, 44). Vzhľadom na fakt, že priebeh varicelly býva závažnejší a komplikovanejší u detí s ekzémom, práve táto skupina môže obzvlášť získať úžitok z tohto očkovania. Vhodná je jeho realizácia aj počas parciálnej remisie kožných prejavov AE. Pri aplikácii vakcíny proti varicelle v skupine detí s AE je potrebné brať do úvahy aj ostatnú aplikovanú liečbu v rámci liečby ekzému, ktorá by mohla predstavovať isté obmedzenia pri očkovaní živými atenuovanými vakcínami (napr. systémová liečba kortikosteroidmi, cyklosporínom A či podávanie imunoglobulínov), hoci kortikoterapia či liečba cyklosporínom A v štandardných dávkach pri AE nepredstavuje obvykle riziko ani obmedzenie pre toto očkovanie (1, 45). V niektorých štúdiách bol pozorovaný protektívny účinok skoršej aplikácie vakcín pred rozvojom ťažších foriem AE v neskoršom veku (12).

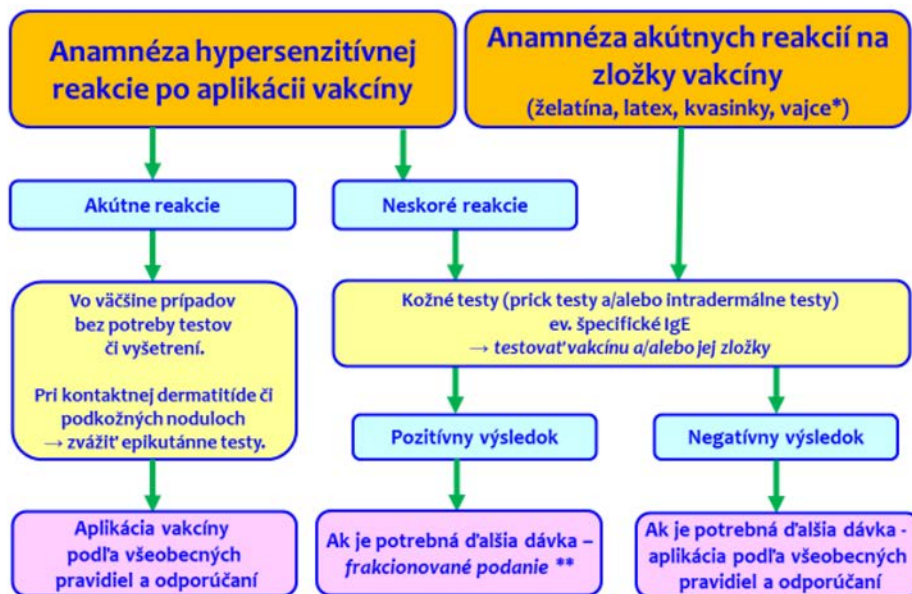
Samostatnú skupinu detí vyžadujúcich niektoré očkovania nad rámec národného imunizačného programu predstavujú **pacienti s bronchiálnou astmou**. Pacienti s chronickými respiračnými ochoreniami majú zvýšené riziko rôznych respiračných infekcií v porovnaní s bežnou populáciou (46). Jedným z odporúčaných očkování pre túto skupinu pacientov je každoročné *očkovanie proti sezónnej chrípke*. Hoci samotná chrípka nie je významným spúšťačom exacerbácií astmy (významnejší podiel majú rinovírusy alebo RSV), štúdie ukázali, že astmatici majú významne zvýšené riziko závažných foriem a komplikovaného priebehu chrípky, neraz vyžadujúcich hospitalizáciu či umelú pľúcnu ventiláciu (47–50). Podobne pre astmatikov predstavuje zvýšené riziko aj pandemickej chrípky A H1N1, ktorá môže byť aj významným spúšťačom exacerbácií astmy. Až tretinu hospitalizovaných pacientov s pandemickou chrípkou tvoria astmatici (50, 51). Štúdie ukázali účinnosť, ale aj bezpečnosť očkovania proti sezónnej chrípke v skupine detských aj dospelých

astmatikov, pričom samotné očkovanie vo všeobecnosti nevedie ani k zhoršeniu priebehu základného respiračného ochorenia a ani k exacerbáciám astmy (52, 53). Očkovanie proti chrípke u astmatikov vo všeobecnosti neznižuje zásadne riziko exacerbácií, ale významne znižuje výskyt

komplikovaného priebehu chrípky či potreby hospitalizácie v tejto skupine pacientov. Podobne bol potvrdený pokles potreby systémovej kortikoterapie a došlo k zlepšeniu kvality života a celkového zdravotného stavu zaočkovaných astmatikov(53–55). V štúdiách bol dokázaný i cost-benefit tohto

preventívneho postupu (56). Astmatici majú aj zvýšené riziko pre vznik *herpes zoster* (57) ako aj *pertussis* (58), čo podčiarkuje význam aj týchto očkování v tejto skupine pacientov

Pacienti s chronickým pľúcny ochorením majú zvýšené riziko pneumokokových ochorení. Astmatici predstavujú teda rizikovú skupinu aj pre pneumokokové ochorenia, a to tak invázne, ako aj neinvázne (59, 60). Štúdie ukázali, že astmatici majú vyššie riziko inváznych infekcií ako aj pneumokokových pneumónií v porovnaní so zdravou časťou populácie (61). Aj napriek chýbajúcim všeobecným odporúčaniam tak možno pre astmatikov odporúčať aj očkovanie proti pneumokokom (62, 63).



Očkovanie pacientov so suspektnou hypersenzitívnou reakciou po očkovaní

Jedinci s lokálnou reakciou alebo neskorými kožnými exantémami môžu byť očkovaní bez špecifických protokolov, prípravy či realizácie diagnostických vyšetrení. Naopak u pacientov s anamnézou akútnych, IgE-mediovaných reakcií po predchádzajúcej aplikácii konkrétnej vakcíny je potrebné vyšetrenie so zrealizovaním kožných testov (kožné prick alebo intradermálne testy), prípadne vyšetrenie špecifických IgE proti zložkám vakcíny (ak je takéto vyšetrenie dostupné) (obr. 1). Následne však väčšina týchto pacientov môže byť očkovaná bez špecifických opatrení alebo podľa adaptovaných protokolov, a to aj v prípade pozitivity daných zrealizovaných testov (36).

V prípade reálneho rizika anafylaktickej reakcie je potrebné očkovanie v zdravotníckom zariadení pripravenom na riešenie prípadnej akútnej reakcie (po eventuálnej predchádzajúcej protialergickej príprave antihistaminikom ± kortikosteroidom). V prípade očkovania proti MMR u pacientov alergických na vaječný proteín nie je potrebná špeciálna príprava a ani kožné alebo iné testy. U pacientov so závažnou reakciou po očkovaní proti chrípke na základe súčasných odporúčaní tiež nie je potrebná realizácia kožných testov a aj títo pacienti môžu dostať vakcínu proti chrípke v nerozdelenej dávke bez rizika závažných alergických reakcií (42). V prípade vakcíny proti žltej zimnici v tejto rizikovej skupine pacientov sa odporúča pred očkovaním realizácia kožných testov s vakcínou (36).

V prípade anamnézy anafylaktickej reakcie možno v akútnom štádiu vyšetriť

Obr. 1 Manažment pacientov s alergickou reakciou na vakcíny alebo so známou alergiou na zložky vakcíny (upravené podľa 34 a 36)

* Pri MMR vakcíne, vakcíne proti kliešťovej encefalitíde a besnote – aplikácia podľa všeobecných odporúčaní; pri vakcíne proti chrípke u pacientov s ťažkou formou alergie na vaječné proteíny – aplikácia u špecialistu s observáciou; pri vakcíne proti žltej zimnici – kožné testy pred jej aplikáciou

** Pri celkovej dávke vakcíny 0,5 ml: dávky v 15-minútových intervaloch: 0,05 ml pri riedení 1 : 10 → 0,05 ml z plnej koncentrácie → 0,1 ml z plnej koncentrácie → 0,15 ml z plnej koncentrácie → 0,2 ml z plnej koncentrácie

Alergia na vakcínu alebo jej zložky

laboratórne a iné diagnostické možnosti

Test/metóda	Popis metódy	Poznámka
Kožné prick testy	testovanie danej vakcíny v plnej koncentrácii, pri anamnéze závažnej reakcie: koncentrácia 1:10 alebo 1:100. testovanie zložiek vakcíny (latex, kvasinky, vaječné proteíny, želatína*)	použitie negatívnej aj pozitívnej kontroly
Intradermálne testy	testovanie danej vakcíny v riedení 1:100	použitie negatívnej aj pozitívnej kontroly; ↑ riziko falošnej pozitivity
Epikutánne testy	testovanie danej vakcíny alebo jej zložiek	pri anamnéze kontaktnej dermatitídy či subkutánnych nodulov
Špecifické IgE protilátky	DTaP, varicela, herpes zoster – želatína, Influenza, MMR, žltá zimnica – želatína, vaječné proteíny, Hepatitída B, HPV – kvasinky (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	koncentrácia sIgE nemusí korelovať so závažnosťou klinických reakcií

Tab. 3 Možné testy pri podozrení na alergiu na vakcínu alebo jej zložky

* Roztok želatíny pre kožné prick testy: 1 lyžička želatíny do 5 ml fyziologického roztoku, je potrebné pri všetkých modalitách testovať tak porcinnú, ako aj bovinnú želatínu

koncentraciu sérovej tryptázy, pričom odber je potrebné zrealizovať v priebehu 1–2 hodín po reakcii (prípadne v priebehu niekoľkých ďalších hodín), pričom jej prechodné zvýšenie signalizuje aktiváciu bazofilov pri vzniku systémovej alergickej reakcie. Pretrvávanie vysokých koncentrácií tryptázy môže svedčiť pre systémovú formu mastocytózy, ktorá predstavuje riziko pri očkovaní pacientov a vyžaduje špecializovanú starostlivosť. Pri identifikovaní alergickej zložky vakcíny, ktorá viedla k systémovej reakcii, možno zvoliť pri ďalšom očkovaní buď vakcínu bez obsahu tejto zložky (ak je taká dostupná), alebo možno pacienta očkovať frakcionovane (rozdelením dávky vakcíny do niekoľkých parciálnych dávok) s následnou observáciou pacienta. Vhodná je aj protialergická príprava pacienta (antihistaminikum, prípadne aj kortikosteroid). Rozhodujúcou otázkou je však identifikácia predchádzajúcej reakcie, jej dokumentácia ako aj priama klasifikácia na alergickú/anafylaktickú reakciu (33). V opačných prípadoch vznikajú neopodstatnené kontraindikácie pre pokračovanie v očkovaní a dochádza k zbytočnému odkladu ďalších dávok (1).

Spomedzi testov, ktoré možno využiť pri diagnostike alergie na vakcíny alebo ich zložky, možno použiť stanovenie špecifických IgE proti jednotlivým dostupným zložkám vakcín, kožné testy alebo vyšetrenie sérovej tryptázy po prekonanej reakcii (tab. 3). Na druhej strane je potrebné si uvedomiť, že sérové koncentrácie špecifických IgE napr. proti vaječným proteínom v štúdiách nekorelovali s rizikom rozvoja alergických reakcií po očkovaní vakcínami s obsahom vaječných proteínov (64). Na druhej strane súčasné odporúčania od realizácie kožných testov či iných vyšetrení vo väčšine prípadov upúšťajú (42, 65).

Záver pre klinickú prax

- Vzťah medzi očkovaním (všeobecne alebo konkrétnymi vakcínami) a vznikom alergických chorôb nebol v rozsiahlych štúdiách potvrdený. Naopak viaceré z nich poukázali na možný protektívny vplyv skoršej aplikácie vakcín pred vznikom rôznych foriem alergií.
- Alergická reakcie na vakcíny a ich zložky sú vo všeobecnosti zriedkavé, pričom najčastejšie ide o reakcie na prídatné látky vo vakcínach, a nie o reakcie na účinné zložky vakcín.
- V diagnostickom algoritme pri podozrení na alergickú reakciu na vakcínu alebo jej zložky možno použiť kožné testy alebo vyšetrenie špecifických IgE, hoci ich paušálne použitie sa neodporúča. Navyše ich výpovedná hodnota ostáva pri viacerých alergických reakciách otázná.
- Nesprávne vyhodnotenie reakcie po očkovaní ako alergickej môže pre jedinca predstavovať nesprávnu kontraindikáciu či neopodstatnené odkladanie ďalších dávok vakcín.
- Pacienti alergickí na vaječné proteíny nevyžadujú v prípade očkovania proti MMR, varicelle, besnote a klieštovej encefalitíde špeciálny prístup, premedikáciu a ani testovanie. U pacientov so systémovými alergickými reakciami na vaječné proteíny je potrebná opatrnosť pri očkovaní proti chrípke, hoci aj títo pacienti môžu byť očkovaní bez špecifických opatrení či rozdelení dávky vakcíny.
- Očkovanie vybranými vakcínami je štandardnou súčasťou manažmentu zdravotnej starostlivosti o alergického pacienta s cieľom znížiť riziko vzniku infekčných komplikácií (napr. očkovanie proti chrípke u pacientov s astmou, očkovanie proti varicelle u pacientov s atopickým ekzémom).

Podakovanie: Práca bola podporená grantom VEGA 1/0252/14 a projektom Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ.

Literatúra

1. Jeseňák M, Urbančíková I, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá fronta; 2013.
2. Nosal S, Durdík P, Sutovska M, et al. Changes of airway obstruction parameters in healthy children caused by mother's smoking during pregnancy. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:523-5829.
3. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics*. 2003;111:653-9.
4. Van de Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000;356:1723-7.
5. Van Oosterhout AJM, Motta AC. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? *Eur Respir J*. 2005;25:591-3.
6. Olesen AB, Juul S, Therstrup-Pedersen K. Atopic dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps and rubella or measles infection. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:445-50.

7. Nakajima K, Dharmage SC, Carlin JB, et al. Is childhood immunization associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax*. 2007;62:270-5.
8. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: result from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:184-9.
9. Anderson HR, Plonieccki JD, Strachan DP, et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health*. 2001;91:1126-9.
10. Gruber C, Illi S, Lau S, et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics*. 2003;111:e282-8.
11. Hennino A, Cornu C, Rozieres A, et al. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:385-90.
12. Gruber C, Warner J, Hill D, et al. Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link? *Allergy*. 2008;63:1464-72.
13. Matheson MC, Walters EH, Burgess JA, et al. Childhood immunization and atopic disease into middle-age – a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:301-6.
14. Benke G, Abramson M, Raven J, et al. Asthma and vaccination history in a young adult cohort. *Aust N Z J Public Health*. 2005;28:336-8.
15. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998;53:927-32.
16. Hurwitz EL, Morgenstern H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther*. 2000;23:81-90.
17. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology*. 1997;8:678-80.
18. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA*. 1994;272:592-3.
19. Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Smallpox vaccination and risk of allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1227-31.
20. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:498-504.
21. Gruber C, Nilsson L, Bjorksten B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:296-311.
22. Henderson J, North K, Griffiths M, et al. Pertussis vaccination and wheezing illness in young children: prospective cohort study. *Br Med J*. 1999;318:1173-6.
23. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:193-200.
24. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health*. 2004;94:985-9.
25. Roselund H, Bergstrom A, Alm JS, et al. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics*. 2009;123:771-8.
26. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Do vaccines modify the prevalence of asthma and allergies? *Expert Rev Vaccin*. 2006;5:631-40.

27. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AAP, et al. Early childhood infections and immunization and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: a prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1076-7085.
28. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:597-613.
29. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swicc Med Wkly.* 2010;140:238-46.
30. Gold M, Goodwin H, Botham S, et al. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child.* 2000;83:128-31.
31. Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine.* 2014;32:3147-3154.
32. Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, et al. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine.* 2013;31:5989-5996.
33. Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, anaphylaxis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25:5675-84.
34. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122:e771-e777.
35. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:215-8.
36. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:394-403.
37. Maďar R, Benešová D, Brandejská D, et al. Očkovanie pacientov s alergiou – retrospektívna analýza. *Slovenský Lekár.* 2012;22:3-5.
38. James JM, Burks W, Roberson PK, et al. Safe administration of the measles vaccine to child allergic to eggs. *New Engl J Med.* 1995;332:1262-6.
39. Pinson ML, Waibel KH. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose-alpha-1,3-galactose allergy. *Vaccine.* 2015;33:1231-2.
40. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, et al. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2549-57.
41. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; doi: org/10.1016/j.jaci.2014.12.1925.
42. Kelso JM. Drug and vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2015;35:221-30.
43. Kienast AK, Kreth HW, Hoger PH. Varicella vaccination in children with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:875-80.
44. Kreth HW, Hoeger PH. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr.* 2006;165:677-83.
45. Jeseňák M, Bánovčín P, et al. Vrodené poruchy imunity. Bratislava: A-medi management; 2014.
46. Banovcin P, Seidenberg J, Von der Hardt H. Assessment of tidal breathing patterns for monitoring of bronchial obstruction in infants. *Pediatr Res.* 1995;38:218-20.
47. Asciak R, Balzan M, Buttigieg J. Predictors of seasonal influenza vaccination in chronic asthma. *Multidisciplin Respir Med.* 2013;8:68.
48. Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, et al. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics.* 2011;128:e27-e32.
49. Friedman BC, Goldman RD. Influenza vaccination for children with asthma. *Can Fam Phys.* 2010;56:1137-40.
50. Mahut B, Refabert L, Marchac V, et al. Influenza-like illness responsible for severe exacerbations in asthmatic children during H1N1 pandemic: a survey before vaccination. *J Asthma.* 2011;48:224-7.
51. Kloepfer KM, Olenec JP, Lee WM, et al. Increased H1N1 infection rate in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1275-9.
52. Park YB, Kim C, Hwang YI, et al. Asthma and severity of the 2009 novel H1N1 influenza: a case-control study. *J Asthma.* 2014;51:69-74.
53. Patria MF, Tenconi R, Esposito S. Efficacy and safety of influenza vaccination in children with asthma. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11:461-8.
54. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Dat Syst Rev.* 2013;2:CD000364.
55. Jaiwong C, Ngamphaiboon J. Effects of inactivated influenza vaccine on respiratory illness and asthma-related events in children with mild persistent asthma in Asia. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33:3-7.
56. Trogdon JG, Nurmagambetov TA, Thompson HF. The economic implications of influenza vaccination for adults with asthma. *Am J Prev Med.* 2010;39:403-10.
57. Kim BS, Mehra S, Yawn B, et al. Increased risk of herpes zoster in children with asthma: a population-based case-control study. *J Pediatr.* 2013;163:816-21.
58. Capili CR, Hettlinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:957-63.
59. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine.* 2013;31:4820-6.
60. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:719-23.
61. Obert J, Burgel PR. Pneumococcal infections: association with asthma and COPD. *Med Mal Infect.* 2012;42:188-92.
62. Esposito S, Musio A, Principi N. Paediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine.* 2013;31:5015-9.
63. Okapuu JM, Chetrit E, Lefebvre B, Quach C. How many individuals with asthma need to be vaccinated to prevent one case of invasive pneumococcal disease? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25:147-50.
64. Forsdahl BA. Reactions of Norwegian children with severe egg allergy to an egg-containing influenza A (H1N1) vaccine: a retrospective audit. *BMJ Open.* 2012;2:e000186.
65. Gruenberg DA, Shaker MS. An update on influenza vaccination in patients with egg allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2012;23:566-72.

MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH
 Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFNsP
 trieda SNP 1
 040 11 Košice
 Slovenská republika
 tel. +421 552 352 882
 fax: +421 552 352 883
 e-mail: urbancikova@dfnkosice.sk

Očkování proti pásovému oparu

Herpes zoster vaccination

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.,
RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Pásový opar vzniká v důsledku reaktivity latentní infekce virem varicella-zoster. Základními rizikovými faktory jeho rozvoje je vyšší věk a imunosupresivní stavy různé etiologie. K nárůstu rizika vzniku onemocnění dochází přibližně od 50 let věku s maximem ve věkových skupinách nad 70 let věku. Vedle incidence onemocnění roste spolu s věkem i riziko závažnějšího klinického průběhu a rozvoje komplikací, kdy se mezi nejčastější řadí postherpetická neuralgie. V současné době je registrovaná a dostupná živá oslabená vakcína, která nabízí možnost prevence vzniku onemocnění a komplikací u osob ≥ 50 let věku. Limitacemi živé vakcíny je s věkem se snižující účinnost a omezené využití u imunosuprimovaných osob. V klinickém hodnocení fáze III je subjednotková adjuvovaná vakcína, která má potenciál být alternativou nebo možná i náhradou živé vakcíny. Nejvýznamnějšími indikačními skupinami pro vakcinaci proti pásovému oparu jsou osoby ve věku ≥ 50 let, imunosuprimovaní a osoby před očekávanou imunosupresí.

Klíčové slová: herpes zoster, epidemiologie, Česká republika, očkování

Summary:

Shingles results from reactivation of latent infection of varicella-zoster virus. The main risk factors for its development are older age and immunosuppressive conditions of varied aetiology. The risk of disease increases approximately from 50 years of age with a peak of incidence in the group above 70 years of age. In addition to the disease incidence the risk of a more severe clinical course and the development of complications increase with age too.

Currently, live attenuated vaccine is registered and available. It offers the possibility of prevention of disease and complications in persons ≥ 50 years of age. Limitations of live vaccine are decreased efficiency with age and limited use in immunocompromised persons. There is subunit adjuvant vaccine in the phase III of clinical study that has the potential to be an alternative or perhaps even replacing of live vaccine. The most important indications for vaccination against the herpes zoster are persons aged ≥ 50 years, immunosuppressed persons and individuals before the expected immunosuppression.

Keywords: herpes zoster, epidemiology, Czech Republic, vaccination

Vakcinologie 2015;9(2):127–134

Pásový opar zoster je onemocnění, které vzniká v důsledku reaktivity latentní infekce virem varicella-zoster (VZV) v senzoričských gangliích spinálních nebo kranálních nervů. V rámci etiopatogeneze je VZV původcem dvou klinicky odlišných onemocnění – varicelly (plané neštovice, chickenpox) a pásového oparu (herpes zoster, shingels). Varicella je primoinfekcí s generalizovanou manifestací onemocnění probíhající zpravidla v dětském věku. VZV je při ní schopen přejít z kožních afekcí do senzoričských ganglií, kde dojde k rozvoji latentní infekce, která je následně v průběhu života dlouhodobě inaktivní. Naproti tomu

pásový opar je charakteristický lokálním výsevem kožních eflorescencí v okřscích inervovaných senzitivními větvemi spinálních nebo kranálních nervů, je výsledkem endogenní reaktivity VZV v gangliích a objevuje se zejména v dospělosti. Proč a kdy dochází k reaktivaci VZV, není dosud zcela objasněno. Obecně k ní dochází v situacích, kdy je protektivní imunita proti VZV oslabena a dále již není schopna bránit reaktivaci a replikaci viru. Základním faktorem ovlivňujícím kvalitu fungování imunitního systému obecně, a tedy i VZV protekce, je věk. Se vzrůstajícím věkem dochází přirozeně k útlumu buňkami zprostředkované

imunity a nárůstu rizika reaktivity viru (1, 2). Za hranici je považován přibližně 50. rok věku, od kterého postupně dochází k nárůstu incidence pásového oparu, závažnosti průběhu a rizika komplikací. Tato hranice je však pouze přibližná, protože u dospělých, kteří byli v kontaktu s varicellou nebo pásovým oparem, bylo pozorováno zvyšování protekce proti VZV (3, 4). Některé práce dokládají, že pobyt s dětmi (častý výskyt varicelly) vede k prodloužení protekce proti herpes zoster (5). Vedle faktoru věku je známá řada stavů, které jsou s reaktivací viru, a tedy i častějším výskytem herpes zoster,

spojeny. Jedná se zejména o stavy spojené s imunosupresí, která vzniká u řady nemocí (HIV infekce, Hodgkinova nemoc a jiné lymfomy, hematopoetické malignity apod.), nebo léčebných postupů spojených s imunosupresivní léčbou (transplantace kostní dřeně i solidních orgánů, chemoterapie, radioterapie, systémové podávání kortikosteroidů apod.) (6). Čím je imunosuprese významnější, tím je riziko vzniku pásového oparu vyšší. Mezi další vlivy, které mohou vést k oslabení VZV imunity, bývají řazeny například stres, virové infekce alterující buňkami zprostředkovanou imunitu (např. virus Epstein-Barr a cytomegalovirus) nebo trauma inervovaného dermatomu (7, 8).

I když je v rámci imunitní odpovědi na VZV infekci patrná odezva humorální i buňkami zprostředkované imunity, hlavním mechanismem protekce proti VZV je buňkami zprostředkovaná imunita. Po primoinfekci tato imunita dlouhodobě přetrvává a brání následnému novému vzniku varicelly nebo rozvoji pásového oparu (9). S rostoucím věkem však dochází k přirozenému poklesu VZV specifické imunity v rámci imunosenescence (poklesu výkonnosti imunitního systému). Toto pravděpodobně umožňuje nárůst rizika vzniku pásového oparu u starších osob (10). Naproti tomu VZV specifické protilátky s věkem neklesají, a úloha humorální imunity je tedy pravděpodobně významně limitovaná (1, 2). S předpokladem klíčové role buňkami zprostředkované imunity v protekci proti pásovému oparu se rovněž shoduje skutečnost, že vyšší VZV specifická buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď krátce po rozvoji herpetické vyrážky koreluje s mírnější klinickou manifestací nemoci (11).

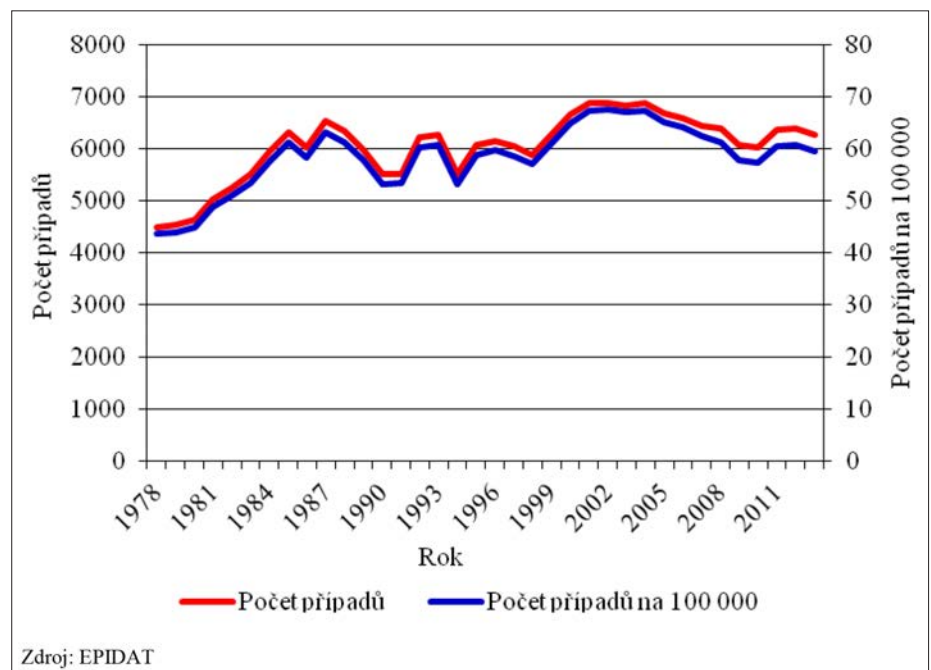
Prodělaný herpes zoster stimuluje VZV specifickou imunitu. Opakované onemocnění u imunokompetentních osob je vzácné (12). Rozvoj pásového oparu „podruhé“ není běžný, pravděpodobnost se zpravidla udává asi 2–5 %. Na druhou stranu některé práce poukazují na vyšší pravděpodobnost opakovaného výskytu pásového oparu. V jedné z nich byl zaznamenán opakovaný herpes zoster v období 8 let po první epizodě onemocnění u 5,7 % imunokompetentních osob a u 12 % imunosuprimovaných osob (13).

Epidemiologie

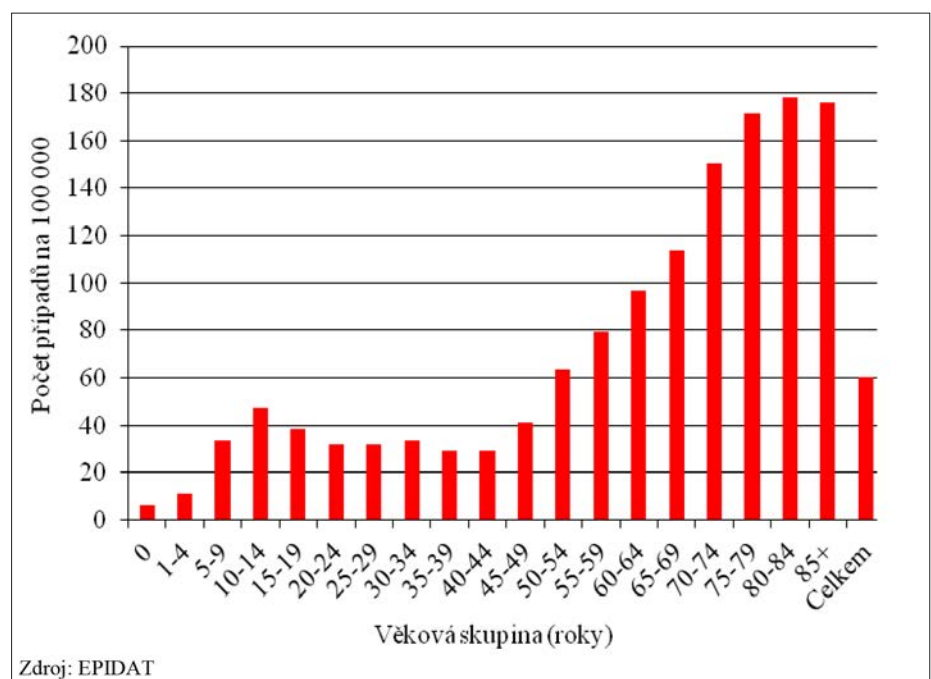
Proděláním varicelly vzniká u člověka celoživotní riziko vzniku pásového oparu,

k němuž může dojít v různém časovém intervalu od primoinfekce. Sérologické známky předchozí VZV infekce lze nalézt u více než 90 % dospělých (14). V USA je přibližně 99,5 % osob ve věku nad 40 let sérologicky pozitivních (15). V České republice poslední sérologický přehled VZV z roku 1996 uvádí s věkem se zvyšující promořenost. Ta u dětí ve věku 5–10 let dosahuje 70–80 %, ve vyšších věkových kategoriích až 90–98 % (16). U 10–30 %

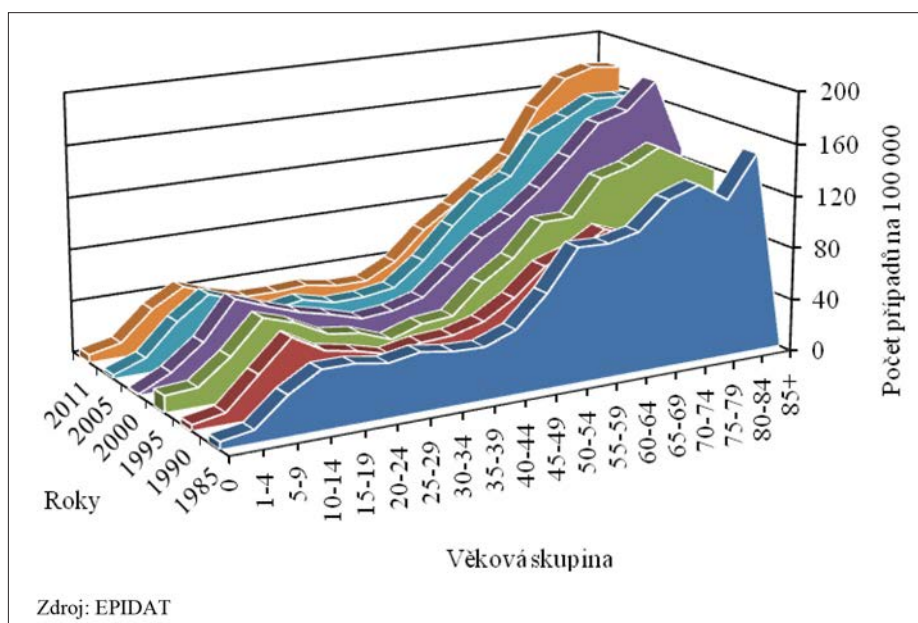
séropozitivních osob dochází v průběhu života k reaktivaci latentní infekce a rozvoji pásového oparu (17). Řada studií prokázala častější výskyt onemocnění u žen než u mužů (18, 19, 20). Pásový opar je onemocněním, které se může objevit v kterémkoli věku. Incidence však úzce koreluje s narůstajícím věkem (12, 21, 22, 23). U dětí je nízká, s věkem dochází k jejímu postupnému nárůstu a vrcholu bývá dosaženo v nejvyšších věkových



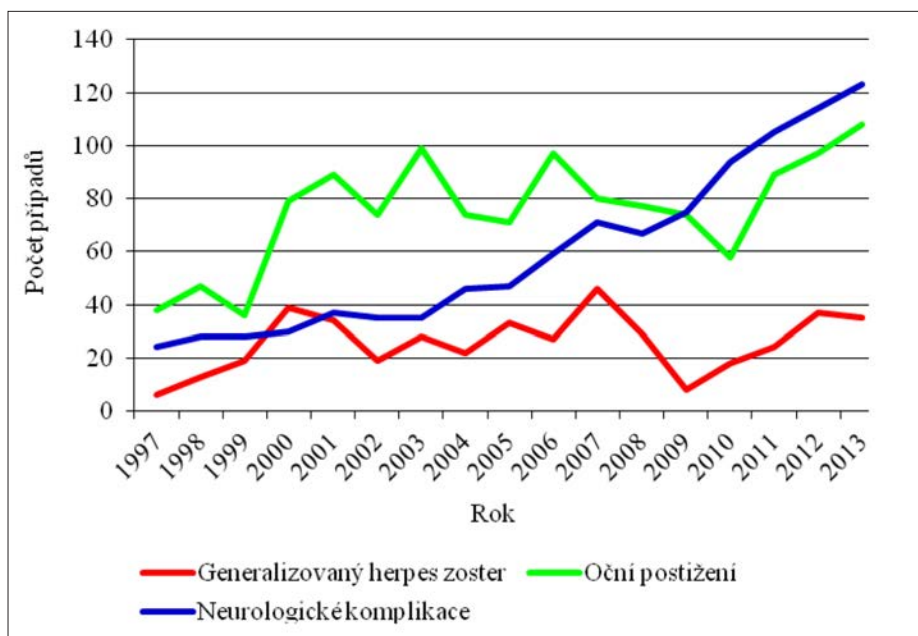
Graf 1 Incidence herpes zoster v České republice (1978–2013)



Graf 2 Věkově specifická incidence herpes zoster v České republice (2011)



Graf 3 Trend výskytu herpes zoster ve věkových skupinách v České republice



Graf 4 Trend výskytu komplikací herpes zoster v České republice (1997–2013)

kategoriích u osob starších 60–70 let (24). Odhady udávají, že v rozvinutých zemích se incidence pohybuje přibližně v rozmezí 3–4 případy/1000 obyvatel/rok. Přičemž u osob do 40 let věku je incidence pouze 2–3 případy/1000 obyvatel/rok, u osob 50–70letých dosahuje 5–7 případů/1000 obyvatel/rok a u osob nad 80 let věku je větší než 10 případů/1000 obyvatel/rok (25, 26, 27). Riziko onemocnění pásovým oparem v průběhu očekávané doby života bylo pro muže ve věku 45 let kalkulováno na 22 % a pro ženy 32 % (18). Spolu s věkem roste i riziko závažnějšího klinického

průběhu onemocnění a rozvoje komplikací a nutnosti hospitalizace (28).

V České republice je výskyt pásového oparu dlouhodobě stabilní. V letech 1978–2013 se počty hlášených případů pohybovaly od minima 4494 postižených (43,9 případu/100 000 obyvatel/rok) v roce 1978 do maxima 6894 postižených (67,6 případu/100 000 obyvatel/rok) v roce 2002 (graf 1). Průměrně bylo v uvedeném období ročně hlášeno 6048 případů (58,5/100 000 obyvatel/rok). Incidence u mužů a žen se dlouhodobě liší. V letech 1982–2013 bylo u mužů průměrně ročně hlášeno

2588 případů onemocnění (51,4/100 000 osob/rok), zatímco u žen 3631 případů (68,5/100 000 osob/rok). Incidence u žen tak byla 1,4x vyšší než u mužů. Data věkově specifické incidence v České republice potvrzují věk jako nejvýznamnější a základní rizikový faktor pro vznik pásového oparu. I když se může herpes zoster objevit v jakémkoli věku, k nárůstu rizika jeho vzniku dochází přibližně od 45. roku věku s vrcholem u nejstarší populace. V roce 2011 byla zaznamenána nejnižší incidence u malých dětí do 1 roku věku (6,1/100 000 osob/rok). Ke změně relativně vyrovnané incidence u mladších dospělých osob došlo ve věkové skupině 45–49 let, odkdy dochází k trvalému nárůstu počtu hlášených případů s vrcholem v nejvyšších věkových skupinách u 75letých a starších (175,3/100 000 osob/rok) (graf 2). Data věkově specifické incidence pásového oparu v roce 2011 odpovídají dlouhodobému trendu výskytu onemocnění v předchozích letech (graf 3). Podle hlášených klinických forem onemocnění převládá v letech 1997–2013 nekomplikovaný herpes zoster. Z komplikací bylo v roce 2013 hlášeno nejčastěji neurologické postižení (123 případů, z toho 72x meningitida, 24x encefalitida a 27x jiné postižení centrálního nervového systému). Následovalo oční postižení (108 případů) a generalizovaný herpes zoster (35 případů). V trendu výskytu komplikací v letech 1997–2013 je u neurologických komplikací a očního postižení patrný jednoznačně vzestupný trend (graf 4). Výskyt postherpetických neuralgií, které jsou nejčastější komplikací pásového oparu, není bohužel v České republice hlášen. Případy úmrtí spojené s pásovým oparem byly hlášeny pouze sporadicky, v letech 1997–2012 bylo zaznamenáno 14 případů úmrtí. Z hlediska hlášení výskytu pásového oparu je patrný výrazný rozdíl mezi jednotlivými kraji České republiky, který v trendu posledního desetiletí zůstává zachován. Je otázkou, jestli takové rozdíly jsou dané skutečnými rozdíly výskytu onemocnění, nebo je spíše příčinou nedostatečná úroveň hlášení v některých krajích.

Klinická manifestace

Na počátku klinického průběhu onemocnění lze zaznamenat prodromální příznaky. U osob mladších 30 let věku nemusí být významně vyjádřeny, se zvyšujícím se věkem je lze zaznamenat u většiny nemocných. U postižených se mohou objevovat dysestezie, svědění, parestezie až bolesti v oblasti

Kožní	Viscerální	Neurologické
Bakteriální superinfekce	Bronchitida	Postherpetická neuralgie
Generalizovaný herpes zoster	Pneumonie	Aseptická meningitida/ meningoencefalitida
Herpes zoster necroticans	Pleuritida	Transverzální myelitida
Herpes zoster haemorrhagicus	Ezofagitida	Ascendentní myelitida
Jizvení, keloidy	Gastritida	Parézy
	Kolitida	Poruchy senzitivity
	Hepatitida	Závratě
	Cystitida	Poškození sluchu, hluchota
	Myozitida	Postižení mozku spojená s poškozením malých a/nebo velkých cév
	Artritida	
	Myokarditida	
	Perikarditida	
Dysfunkce močového měchýře	Oční komplikace: Keratitis Korneální ulcerace Ptóza, ulcerace víček Konjunktivitida Iridocyklitida Uveitida Retinitida Nekróza retiny Skleritida Glaukom Neuritida optického nervu	

Upraveno podle Oxman, 2000 (31)

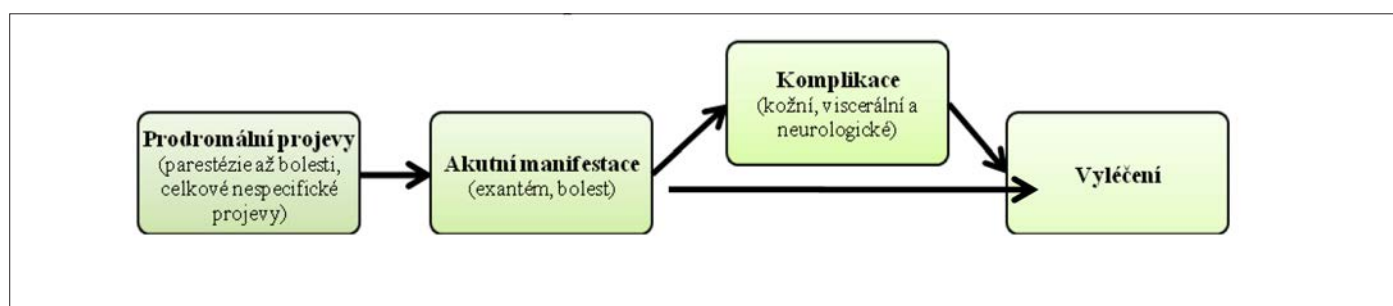
Tab. 1 Komplikace herpes zoster

postižených dermatomů, kde následně dojde k výsevu herpetického vezikulózního exantému. Prodromální bolest bývá popisována u 70–80 % případů pásového oparu u starších osob (29). Obtíže mohou mít charakter intermitentní nebo trvalý a mohou způsobovat nejistotu v rámci diferenciální diagnostiky stavu. Prodromální stadium onemocnění končí rozvojem exantému.

Průběh klinické manifestace pásového oparu shrnuje obrázek 1.

Základními klinickými projevy pásového oparu jsou vezikulózní exantém a bolest. Při rozvoji exantému se nejprve objevuje erytém, makulopapulózní eflorescence a následně puchýřky. Jejich výsev trvá několik dnů, zpravidla 1–4 dny (občas až 7 dnů). V průběhu několika dnů po

výsevu se tvoří pustuly, které zasychají a vznikají krusty. Ke zhojení kožních ložisek většinou dochází v průběhu 2–4 týdnů. Herpetický exantém je zpravidla jednostranný a postihuje 1–3 sousední dermatomy. Pásový opar může postihnout každý dermatom na těle. Nejčastěji však dochází k manifestaci v oblasti hrudníku a hlavy. Hrudní dermatomy bývají postiženy v 50–55 % případů (12, 21). Oblast hlavy inervovaná zejména *nervus trigeminus* a dalšími hlavovými nervy bývá postižena asi v 20 % případů. Vedle exantému je základním projevem pásového oparu bolest, a to zejména u starších osob. Vyskytovat se může už v rámci prodromálních projevů, během výsevu kožních eflorescencí (akutní bolest) i po zhojení kožních lézí jako chronická bolest, tzv. postherpetická neuralgie (PHN). Akutní bolest postihuje 60–90 % imunokompetentních nemocných. U mladších bývá méně častá, u osob ve věku > 60 let se objevuje ve více než 90 % případů (30). Nejčastěji bývá popisována jako ostrá a bodavá. Většina nemocných udává bolesti střední až silné intenzity s trváním do 1 měsíce od začátku výsevu exantému. V některých případech může být bolest až velice silná a zneschopňující provádět běžné denní aktivity nebo docházet do zaměstnání. Pásový opar může být provázen řadou komplikací, které lze rozdělit na kožní, viscerální a neurologické (tab. 1) (31). Komplikace postihují kolem 13–28 % pacientů s pásovým oparem (21, 26). Stejně jako incidence herpes zoster narůstá s věkem, zvyšuje se i riziko vzniku a rozvoje komplikací. Nejčastější komplikací je postherpetická neuralgie (32). Je charakterizována přetrváváním bolesti řadu týdnů a měsíců (eventuálně i let) od výsevu exantému (29, 33). Bývá popisována jako pálivá ostrá bolest vyskytující se trvale, ale může mít i intermitentní charakter. V 70–80 % případů je



Obr. 1 Průběh onemocnění herpes zoster

PHN vyléčena do 1 roku od svého vzniku. Výskyt postherpetické neuralgie je popisován u 10–30 % případů onemocnění, avšak incidence kolísá v závislosti na definici PHN (23, 34). Incidence a závažnost PHN s věkem stoupá. Je relativně vzácná u osob ve věku do 40 let. U osob ve věku > 50 let se objevuje v 25–50 % případů onemocnění herpes zoster, častější a intenzivnější bývá u žen (35). Jako další rizikové faktory pro rozvoj PHN, ale i dalších komplikací, se uplatňují vyšší intenzita prodromálních obtíží, větší rozsah kožního postižení, afekce horní větve trigeminu a vyšší intenzita akutních bolestí (29, 35, 36). Druhou nejčastější manifestací pásového oparu hned za postižením v oblasti hrudníku představuje *herpes zoster ophthalmicus*. Riziko vzniku komplikací, následků a zhoršení kvality života je ale u této manifestace vyšší. K postižení vlastního oka však při manifestaci onemocnění nemusí vždy dojít, oko bývá postiženo jen asi v 30–40 % případů.

Diagnóza pásového oparu je většinou stanovena na základě klinické manifestace onemocnění. Vedoucí místo ve specifické diagnostice dnes zaujímá PCR vyšetření dodaného klinického materiálu, kterým mohou být stěry z kožních lézí, tekutina z puchýřků, krev nebo mozkomíšni mok.

Základem léčby pásového oparu je perorální nebo parenterální podávání antivirotik. Mezi doporučovanými antivirotyka v současné době patří aciclovir (Herpesin, Zovirax), valaciclovir (Valaciclovir, Valtrex), famciclovir (Famciclovir, Famvir) a brivudin (Zostevir, Zovudex). Léčba antivirotyky by měla být nasazena co nejdříve, optimálně do 72 hodin po začátku výsevu herpetického exantému. Zvláště důležité je časně zahájení léčby u pacientů starších 50 let, u pacientů s výrazným kožním postižením, s významnou bolestivostí, u osob s lokalizačními postiženími v oblasti hlavy a u imunoprimovaných osob. Častým problémem v praxi je nedostatečná dávka podávaných antivirotik a nevhodné dávkovací schéma. Druhou základní součástí léčby pásového oparu je podávání analgetik (29). V praxi je nezbytné dbát, aby léčba bolesti byla zahájena včas, byla správně dávkovaná a podávána dostatečně dlouhou dobu, protože právě bolest může významně narušit kvalitu života nemocných. V případech nedostatečné účinnosti analgetické terapie se u silných bolestí přistupuje i k nasazení antidepresiv nebo antiepileptik. I tak se

však u řady pacientů nedaří bolest dostatečně tlumit.

Možnost očkování proti pásovému oparu

V současnosti je registrovaná pouze jedna vakcína proti pásovému oparu. Jedná se o vakcínu Zostavax, která byla poprvé registrovaná v USA v roce 2006. V současnosti je registrovaná i v Evropské unii a v České republice je dostupná od jara 2014. Jedná se o živou oslabenou vakcínu obsahující vakcinální Oka kmen VZV, který byl původně připraven pro varicellovou vakcínu (Varivax, Varilrix). Ve srovnání s varicellovou vakcínou obsahuje větší virovou koncentraci v množství ne méně než 19 400 PFU (plaque forming units) v jedné dávce vakcíny. Zostavax je indikován k prevenci herpes zoster a postherpetické neuralgie související s herpes zoster. Je určen k imunizaci jedinců ve věku ≥ 50 let. Vakcína není určena k prevenci VZV primoinfekce (plané neštovice) u dětí ani u dospělých osob. Rovněž není určena k léčbě pásového oparu ani postherpetické neuralgie. Vakcinace se provádí subkutánním podáním jedné dávky vakcíny nejlépe do oblasti deltového svalu. Nutnost přeočkování nebyla stanovena. Kontraindikacemi použití vakcíny jsou akutní horečnatá onemocnění, hypersenzitivita na složku vakcíny v anamnéze, primární a získané stavy imunodeficiency (např. akutní a chronická leukemie, lymfomy, imunoprese u důsledku HIV infekce), imunosupresivní léčba, aktivní neléčená tuberkulóza a těhotenství, ke kterému by nemělo dojít do jednoho měsíce po aplikaci vakcíny. Zostavax může být podán současně s inaktivovanou vakcínou proti chřipce, avšak ne ve stejné injekci a ne do stejného místa vpichu. Naopak by neměl být podáván současně s 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, protože v klinických hodnoceních vedlo jejich současné podání ke snížení imunogenicity Zostavaxu. O současném použití s jinými vakcínami není dostatek údajů. Rovněž současné použití Zostavaxu a antivirových přípravků nebylo hodnoceno. Základní účinnostní data publikovaná v roce 2005 poskytl Shingles Prevention Study (SPS), která si kladla za cíl potvrdit hypotézu, že živá oslabená vakcína s Oka kmenem VZV může snížit incidenci, resp. závažnost onemocnění herpes zoster a postherpetické neuralgie u starších dospělých ve věku ≥ 60 let (20). Do studie bylo zahrnuto 38 546 subjektů, kterým byla aplikována vakcína nebo placebo. Hodnocení

dokončilo 95 % subjektů s mediánem sledování výskytu herpes zoster 3,12 let. Celkem bylo zaznamenáno 957 případů pásového oparu (315 ve skupině očkovaných, 642 ve skupině s placebem) a 107 případů PHN (27 ve skupině očkovaných, 80 ve skupině s placebem). Celková incidence herpes zoster byla snížena z 11,12/1000 osob/rok ve skupině s placebem na 5,42/1000 osob/rok ve skupině očkovaných ($p < 0,001$). Celková účinnost vakcíny proti herpes zoster dosáhla 51,3 % (95% CI: 44,2–57,6). U osob ve věku 60–69 let byla účinnost 63,9 %, u osob ve věku ≥ 70 let 37,9 %. Rozdíl v účinnosti vakcinace mezi muži a ženami nebyl zaznamenán. Incidence postherpetické neuralgie byla rovněž snížena z 1,38/1000 osob/rok ve skupině s placebem na 0,46/1000 osob/rok ve skupině očkovaných ($p < 0,001$). Účinnost vakcíny proti PHN byla 66,5 % (95% CI: 47,5–79,2). Rozdíl v účinnosti vakcinace proti PHN mezi muži a ženami nebyl rovněž zaznamenán. U potvrzených případů pásového oparu byl medián trvání bolestí a diskomfortu kratší ve vakcinační skupině než ve skupině s placebem (21 dnů vs. 24 dnů). Podobně závažnost onemocnění potvrzených případů herpes zoster byla signifikantně nižší ve vakcinační skupině než ve skupině s placebem. Efekt vakcinace na závažnost onemocnění byl vyšší u starších osob. V rámci studie byla zahrnuta imunologická podskupina, která měla dokladovat vztah VZV specifické imunitní odpovědi k vakcinaci. Výsledky prokázaly, že VZV buňkami zprostředkovaná i humorální imunita po aplikaci vakcíny vzrostla a toto zvýšení v rámci sledování přetrvávalo po dobu 3 let, ačkoli v čase došlo k postupnému snížení jejich úrovně (11). V dalších studiích bylo prokázáno, že imunogenita Zostavaxu je u osob ve věku 50–59 let obdobná jako u osob ve věku ≥ 60 let (37). Na základě srovnání imunogenicity byla vakcína následně v některých zemích schválena i pro použití u osob ve věku ≥ 50 let. Z důvodu získání účinnostních dat byla provedena studie u osob ve věku 50–59 let. Celkem v ní bylo zahrnuto 22 439 osob ve věku 50–59 let. Subjektům byla aplikována vakcína Zostavax nebo placebo a byly sledovány pro výskyt pásového oparu po dobu ≥ 1 rok (průměrně 1,3 roku). Incidence herpes zoster ve vakcinované skupině dosáhla 1,99/1000 osob/rok (30 případů pásového oparu), ve skupině s placebem byla 6,57/1000 osob/rok (99 případů). Účinnost vakcíny proti herpes

zoster dosáhla 69,8 % (95% CI: 54,1–80,6) (38). Při pokračování SPS byla účastníkům, kteří obdrželi placebo, nabídnuta zkoušená živá oslabená zosterová vakcína. Mezi účastníky studie bylo i 420 osob, které měly zdokumentovaný herpes zoster. To umožnilo ověřit bezpečnost vakcinace u osob, které prodělaly herpes zoster. Průměrný interval mezi vznikem pásového oparu a aplikací zosterové vakcíny byl 3,61 roku. Celkem asi u 80 % očkovaných byl interval < 5 let. Výsledky prokázaly dobrý bezpečnostní profil vakcíny u starších osob, který není ovlivněn předchozím onemocněním herpes zoster (39). Postlicenční účinnosti studie ukázala 55% snížení incidence herpes zoster u dospělých ve věku ≥ 60 let, čímž potvrdila účinnost vakcíny dosaženou v SPS (22). V jiné studii dosáhla účinnost vakcíny proti pásovému oparu 48 % u imunokompetentních osob ve věku ≥ 65 let, u imunosuprimovaných osob ≥ 65 let věku pak 37 % (40).

Diskuse

Obecně platí, že nejvýznamnějšími indikačními skupinami pro vakcinaci proti pásovému oparu jsou osoby ve věku ≥ 50 let, imunosuprimovaní a osoby před očekávanou imunosupresí. A zde narážíme na určité limity dostupné živé oslabené vakcíny, kdy jednou z nich je právě omezení (kontraindikace) jejího užití u imunosuprimovaných osob. Druhým významným momentem je nižší účinnost u starších osob, které jsou z hlediska vzniku pásového oparu nejrizikovější. U osob ve věku 50–59 let byla zjištěna účinnost vakcíny proti herpes zoster 69,8 %, u osob ve věku 60–69 let 63,9 %, u osob ve věku ≥ 70 let 37,9 % (20, 38). Tyto výsledky potvrzují skutečnost, že s postupujícím věkem dochází ke stárnutí imunitního systému, které se projevuje sníženou odpovědí na vakcinaci u starších osob. Otázkou je rovněž délka protekce po aplikaci vakcíny. SPS demonstrovala účinnost živé oslabené vakcíny 4 roky po aplikaci. Pro posouzení perzistence protekce pokračovala dále podstudie po dobu 7 let po vakcinaci. Účinnost vakcíny proti herpes zoster poklesla z 51,3 % na 39,6 % a účinnost vakcíny proti PHN z 66,5 % na 60,1 %. Studie dokladovala přetrvávání účinnosti vakcinace 5 let po aplikaci vakcíny. Po 5 letech byla však účinnost nejistá (41).

Vzhledem k uvedeným faktům je proto otázkou, kdy aplikace živé oslabené vakcíny přinese větší benefit. Vakcinace osob v období do 60 let věku sice vede

k navození lepší imunitní odpovědi, ale vzhledem k nejisté délce přetrvávání protekce a nejasné možnosti revakcinace je diskutabilní, jak budou očkování chránění ve vyšším věku v době nejvyššího rizika rozvoje pásového oparu. Na druhou stranu u osob nad 60 let věku lze očekávat nižší imunitní odpověď na vakcinaci. A právě na základě posouzení těchto a dalších skutečností ACIP (Poradní výbor pro imunizaci, USA) v současnosti doporučuje vakcinaci osobám ve věku až od 60 let, i přesto, že je Zostavax možné podávat ve věku ≥ 50 let. Očkování je doporučeno bez ohledu na předchozí prodělané onemocnění pásovým oparem (42). Toto doporučení však může být do budoucna přehodnoceno na základě získávání dalších dat o účinnosti vakcíny a délce přetrvávání protekce. V praxi by měl být individuálně zváženo benefit aplikace vakcíny již u osob od 50 let věku.

Popsané limitace živé oslabené vakcíny jsou v určitém rozporu s tím, komu je očkování proti pásovému oparu zejména doporučeno (imunosuprimovaní a starší osoby). Stávající živou vakcínu u nich nelze použít nebo má v prevenci herpes zoster a/nebo PHN jen omezenou účinnost. Tato skutečnost podporuje další vývoj očkování proti herpes zoster. Existuje několik možností. Jednou z nich je zvyšování dávky antigenu vakcíny. Avšak aplikace vakcíny s vyšší dávkou antigenu nevedly k jednoznačnému zvýšení VZV specifické imunitní odpovědi (43). Další možností je zvýšit počet aplikovaných dávek vakcíny. Dvě dávky živé oslabené vakcíny aplikované v 6týdenním intervalu vedly sice ke zvýšení VZV buňkami zprostředkované imunity ve srovnání s prevakcinačním stavem, ale druhá dávka nevedla k jejímu nárůstu nad úroveň dosaženou po první dávce vakcíny (44).

Jednou z cest je i vývoj nových neživých adjuvovaných vakcín navozujících silnou imunitní odpověď s dlouhodobou perzistencí protekce využitelných u starší populace a u imunosuprimovaných osob, kde je podání živých oslabených vakcín kontraindikované. Alternativou nebo možná i náhradou živé oslabené vakcíny tak může být nová rekombinantní vakcína složená ze specifického antigenu a adjuvantu. Do kandidátní subjednotkové vakcíny, která je v současné době již ve fázi III (předregistrační) klinického hodnocení, byl jako antigen vybrán glykoprotein E (gE). Jde o jednu z hlavních struktur VZV, která je cílem jak pro humorální, tak i pro

VZV specifickou buňkami zprostředkovanou imunitu. Adjuvantem vyvíjené vakcíny je adjuvantní systém tzv. ASO1, který je složen z imunostimulačních látek 3-O-desacyl-4-monofosforyl lipid A (MPL) a saponinu QS-21 (*Quillaja saponaria* Molina, frakce 21). Jeho cílem je zvýšení imunitní odezvy po aplikaci vakcíny, zvláště u starších nebo imunosuprimovaných osob. V klinické studii fáze II prokázala kandidátní subjednotková adjuvovaná vakcína gE/ASO1 u osob ve věku ≥ 50 let dobrý bezpečnostní profil a vyšší imunitní odpověď u adjuvovaných formulací vakcíny než u neadjuvované formulace, přičemž po aplikaci vakcíny s vyšším obsahem adjuvantu byla zjištěna vyšší gE specifická buňkami zprostředkovaná i humorální imunitní odpověď. Kombinace gE s ASO1 ve vyšší dávce se ukázala jako vhodná pro navození dostatečné protekce proti pásovému oparu (45). Podle prvních výsledků studie fáze III prokázala vyvíjená kandidátní vakcína na bázi kombinace gE a ASO1 ve srovnání s placebem 97,2% účinnost proti herpes zoster u osob ve věku ≥ 50 let (46).

Cílem očkování proti pásovému oparu je zabránit vzniku onemocnění, jeho komplikacím a udržení kvality života očkovaných. Zejména bolest, ať již akutní, nebo chronická, může významně narušovat schopnost postižených péče o sebe, sociální interakce s okolím, ale může vést i k neschopnosti docházet do zaměstnání, což má i ekonomické dopady. Velice významná je chronická postherpetická neuralgie. Její incidence a závažnost s věkem vzrůstá a stejně tak narůstá i možný dopad na kvalitu života u starších osob. Může ovlivňovat jak fyzické schopnosti a stav postiženého, tak jeho psychický stav. U nemocných mohou být zaznamenány pocity únavy, nechutenství až anorexie, úbytek hmotnosti, narušení schopnosti provádět běžné denní úkony (koupání, oblékání, mobilita apod.), snížení pracovní výkonnosti, nespavost, poruchy duševní koncentrace, depresivní stavy, ale i snížení sociálních interakcí (47). Postižení někdy musí vyhledat i péči specializovaných pracovníků léčby bolestí a/nebo psychiatra. Tyto dopady postherpetické neuralgie mohou být omezeny využitím vakcinace proti pásovému oparu (48).

Vedle vlivu na zdravotní stav očkovaných má vakcinace proti pásovému oparu dopad i ekonomický. Výše prezentovaná data výskytu herpes zoster ukazují s věkem se zvyšující incidenci onemocnění. Vzhledem

k očekávanému demografickému vývoji, kdy dochází ke stárnutí populace, lze očekávat zvýšenou zátěž zdravotnického systému spojenou s péčí o větší množství osob postižených pásovým oparem. Ekonomické dopady onemocnění herpes zoster jsou významné a zahrnují jak přímé náklady na léčbu ze strany zdravotnického systému a nemocných, tak i nepřímé náklady vycházející ze ztráty pracovní produktivity plynoucí z akutního onemocnění nebo chronických komplikací a následků. Studie hodnotící přímé zdravotnické náklady na léčbu pásového oparu v USA uvádí vysokou finanční zátěž a odhaduje, že náklady převyšují 1000 dolarů na pacienta postiženého herpes zoster. Tyto náklady mohou být dvojnásobné u imunokompromitovaných osob a čtyřnásobné u pacientů s rozvojem postherpetické neuralgie, přičemž většina nákladů je spojena s ambulantní péčí a podávanými léčivými. Náklady na léčbu rostou s věkem postižených. Celkem mohou přímé zdravotnické náklady na léčbu pásového oparu v USA převyšovat 1 miliardu dolarů ročně (49). V různých zemích se však ekonomické náklady mohou lišit vzhledem ke specifickým jednotlivých zemí v přístupu k léčbě (počet návštěv pacientů v ambulancích, přístup k preskripci léčiv apod.). **Řada studií posuzovala nákladovou efektivitu vakcinace proti pásovému oparu, přičemž nejvýhodnější se ukázalo zavedení vakcinace u osob ve věku ≥ 60 let (50).** Odlišnosti ve výstupech různých modelů nákladové efektivit mohou být přitom způsobeny řadou proměnných, které jsou nastaveny na začátku modelování.

Závěr

Základními rizikovými faktory vzniku pásového oparu jsou vyšší věk a imunosuprese. Vzhledem k tomu lze do budoucna očekávat nárůst incidence onemocnění pásovým oparem. V rozvinutých zemích světa, včetně České republiky, je zřejmý demografický trend prodlužování věku obyvatel a stárnutí populace, kdy bude docházet ke zvyšování počtu obyvatel ve vyšších věkových skupinách. Navíc již dnes můžeme pozorovat nárůst výskytu chronických onemocnění ve středních a vyšších věkových skupinách a rovněž nárůst počtu onkologicky nemocných. S rozvojem moderní medicíny se stále více setkáváme s léčebnými postupy vedoucími k imunosupresi.

Vakcinace nabízí možnost prevence pásového oparu. Dostupnost vakcíny nabízí možnost snížit výskyt onemocnění a jeho komplikací (zejména postherpetické neuralgie) na populační úrovni a současně snížit riziko pásového oparu u nejrizikovějších skupin osob a tím udržet kvalitu života očkovaných. Nejvýznamnějšími indikačními skupinami pro vakcinaci proti pásovému oparu jsou osoby ve věku ≥ 50 let, imunosuprimovaní a osoby před očekávanou imunosupresí.

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

Literatura

- Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun.* 1981;32(1):24-7.
- Burke BL, Steele RW, Beard OW, et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med.* 1982;142(2):291-3.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis.* 1984;149(2):137-42.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet.* 2002;360(9334):678-82.
- Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002;20(19-20):2500-7.
- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol.* 2003;26(3):277-89.
- Grose C, Bonthius D, Afifi AK. Chickenpox and the geniculate ganglion: facial nerve palsy, Ramsay Hunt syndrome and acyclovir treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(7):615-7.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ.* 2004;328(7437):439.
- Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):70-80.
- McElhaney JE. Prevention of infectious diseases in older adults through immunization: the challenge of the senescent immune response. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(5):593-606.
- Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197(6):825-35.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58(1):9-20.
- Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, et al. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):88-93.
- Whitley RJ, Gnann JW. Herpes zoster: focus on treatment in older adults. *Antiviral Res.* 1999;44(3):145-54.
- Kilgore PE, Kruzson-Moran D, Seward JF, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications

- for control through routine immunization. *J Med Virol.* 2003;70(Suppl 1):S111-8.
- Roubalová K, Seman J. Sérologický přehled protilátek proti herpetickým virům CMV, BV, VZV. *Zprávy CEM.* 1998;7(příloha 1):29-31.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Inf Dis.* 2004;4(1):26-33.
- Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine.* 2003;21(19-20):2541-7.
- Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, et al. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol.* 2006;16(9):692-5.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271-84.
- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine.* 1982;61(5):310-6.
- Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011;305(2):160-6.
- Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1341-9.
- Černý Z. Changes in the incidence and clinical manifestations of herpes zoster. *Čas Lék Čes.* 1996;135(8):244-8.
- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol.* 2003;70(Suppl 1):S9-14.
- di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visonà G. Herpes zoster and its complications in Italy: an observational survey. *J Infect.* 1999;38(2):116-20.
- Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748-53.
- Gil A, Gil R, Alvaro A, et al. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). *BMC Infect Dis.* 2009;9:55.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 1):S1-26.
- Wood MJ. Herpes zoster and pain. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;80:53-61.
- Oxman MN. Clinical manifestation of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA. *Varicella-Zoster Virus, Virology and Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p.246-75.
- Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, et al. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000;321(7264):794-6.
- McKendrick MW, Ogan P, Care CC. A 9 year follow up of post herpetic neuralgia and predisposing factors in elderly patients following herpes zoster. *J Infect.* 2009;59(6):416-20.
- Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2009;137(1):38-47.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62(9):1545-51.

36. Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain*. 2010;11(11):1211-21.
37. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(5):646-52.
38. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-8.
39. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis*. 2013;208(4):559-63.
40. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001420.
41. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1320-8.
42. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(33):729-31.
43. Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):494-500.
44. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine*. 2012;30(5):904-10.
45. Chlíbek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis*. 2013;208(12):1953-61.
46. Chlíbek R, Šošovičková R. Fáze III klinické studie s kandidátní vakcínou proti pásovému oparu splnila primární cíle. Česká vakcinologická společnost JEP, 13. 1. 2015. Available from: <http://www.vakcinace.eu>.
47. Oster G, Harding G, Dukes E, et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain*. 2005;6(6):356-63.
48. Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1634-41.
49. White RR, Lenhart G, Singhal PK, et al. Incremental 1-year medical resource utilization and costs for patients with herpes zoster from a set of US health plans. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(9):781-92.
50. Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, et al. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:359.

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.smetana@unob.cz

XI. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

1.–3. 10. 2015

Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové

Pořádají

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, Fakulta vojenského zdravotnictví UO
a GUARANT International spol. s r.o.

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK
a je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů/sester.

Vědecký výbor kongresu

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
MUDr. Hana Cabrnová
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Prof. Ing. Peter Šebo, CSc.
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Organizační výbor kongresu

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
Martina Malíková
Lenka Košťálová
Ivana Srbová

Hlavní témata

- Novinky v očkování v roce 2015
- Současnost tuberkulózy a její prevence
- Možnosti očkování proti pertussi
- Očkování v mimořádných situacích
- Varicela a herpes zoster
- Vliv sérologických přehledů (SP2013) na očkovací praxi
- Bezpečnost očkování
- Kontroverze v očkování
- Očkovací praxe v otázkách a odpovědích
- Budoucnost očkování
- Varia

Další témata

- Novinky v očkování dospělých
- Prevence infekčních onemocnění při cestách do zahraničí
- Očkování proti virovým hepatitidám
- Očkování proti pneumokokovým a meningokokovým onemocněním

Sekretariát kongresu

GUARANT International/Vakcidny 2015
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: 284 001 444, fax: 284 001 448, e-mail: vakcidny2015@guarant.cz

POMÁHÁ CHRÁNIT VAŠE PACIENTY PŘED PÁSOVÝM OPAREM A JEHO NÁSLEDKY¹

PG PRÍX GALIEN USA
NEW YORK 2013

ZOSTAVAX® byl oceněn Galenovou cenou za nejlepší biotechnologický produkt roku 2013.²

Přes 95 % dospělé populace prodělalo plané neštovice, a tudíž je ohroženo pásovým oparem.³

ZOSTAVAX®

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce
Očkovací látka proti pásovému oparu (herpes zoster) (živá)

VAKCÍNA
DOSTUPNÁ
OD DUBNA
2014

První a jediná vakcína proti pásovému oparu a postherpetické neuralgii (PHN)¹

ZKRAČENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

ZOSTAVAX® PRAŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PRO INJEKČNÍ SUSPENZI V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE. OČKOVACÍ LÁTKA PROTI PÁSOVÉMU OPARU (HERPES ZOSTER) (ŽIVÁ)
KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: PO ROZPUŠTĚNÍ OBSAHUJE 1 DÁVKA (0,65 ML): VARICELLA ZOSTER VIRUS, VZV (OKA/MERCK) VIVUM, ATTENUATUM, NE MĚNĚ NEŽ 19 400 PFU. **LÉKOVÁ FORMA:** PRAŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PRO INJEKČNÍ SUSPENZI V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** ZOSTAVAX JE INDIKOVÁN K PREVENCI HERPES ZOSTER („ZOSTER“ NEBO LI PÁSOVÝ OPAR) A POSTHERPETICKÉ NEURALGIE (PHN) SOUVISEJÍCÍ S HERPES ZOSTER K IMUNIZACI JEDINCŮ VE VĚKU 50 LET NEBO STAŘŠÍCH. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** SUBKUTÁNNĚ JEDNA DÁVKA (0,65 ML), NEJLÉPE DO OBLASTI DELTOVÉHO SVALLU. NEAPLIKOVAT INTRAVASKULÁRNĚ. NUTNOST PODÁNÍ DRUHÉ DÁVKY NENÍ V SOUČASNOSTI ZNÁMA. **PEDIATRICKÁ POPULACE:** ZOSTAVAX NENÍ INDIKOVÁN K PREVENCI PRIMÁRNÍ INFEKCE PLANÝMI NEŠTOVICEMI A NESMÍ SE U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH POUŽÍVAT. **KONTRAINDIKACE:** HYPERSENSITIVITA NA LÉČIVOU LÁTKU, NA KTEROUKOLI POMOCNOU LÁTKU NEBO NA STOPOVÁ REZIDUA (NAPŘ. NEOMYCIN) V ANAMNÉZE; PRIMÁRNÍ A ZÍSKANÉ STAVY IMUNODEFICIENCE; IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE (VČETNĚ PODÁVÁNÍ VYSOKÝCH DÁVEK KORTIKOSTEROIDŮ); AKTIVNÍ NELÉČENÁ TUBERKULÓZA; TĚHOTENSTVÍ A DÁLE JE TŘEBA ZABRÁNIT OTĚHOTNĚNÍ 1 MĚSÍC PO OČKOVÁNÍ. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** JE NUTNO MÍT VŮZDY K DISPOZICI ODPOVÍDAJÍCÍ LÉČBU A LÉKÁRSKÝ DOHLED PRO PŘÍPAD VZÁCNĚ ANAFYLAKTICKÉ/ANAFYLAKTOIDNÍ REAKCE PO APLIKACI OČKOVACÍ LÁTKY. ALERGIE NA NEOMYCIN SE ZPRAVIDLA PROJEVUJE JAKO KONTAKTNÍ DERMATITIDA. KONTAKTNÍ DERMATITIDA V DŮSLEDKU NEOMYCINU V ANAMNÉZE VŠAK NENÍ KONTRAINDIKACÍ PRO APLIKACI OČKOVACÍ LÁTKY S ŽIVÝM VIREM. ZOSTAVAX NENÍ INDIKOVÁN K LÉČBĚ ZOSTER ANI PHN. U JEDINCŮ S HOREČKOU JE NUTNO ZVÁŽIT ODLOŽENÍ OČKOVÁNÍ. JAKO JE TOMU U VŠECH JINÝCH OČKOVACÍCH LÁTEK, NEMUSÍ OČKOVÁNÍ PŘÍPRAVKEM ZOSTAVAX ZAJISTIT OCHRANU VŠECH OČKOVANÝCH JEDINCŮ. BEZPEČNOST A ÚČINNOST PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX NEBYLA STANOVENA U DOSPĚLÝCH OSOB S PROKÁZANOU INFEKČÍ VIREM HIV S PRŮKAZEM IMUNOSUPRESE NEBO BEZ NĚJ, NICMĚNĚ STUDIE BEZPEČNOSTI A IMUNOGENITY FÁZE III U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S INFEKČÍ HIV SE ZACHOVANOU FUNKCÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU (POČET CD4+ T-LYMFOCYTŮ ≥ 200 BUNĚK/ML) BYLA DOKONČENA. * PŘENOS: V KLINICKÝCH STUDIÍCH S PŘÍPRAVKEM ZOSTAVAX NEBYL PŘENOS VIRU V OČKOVACÍ LÁTKĚ POPSÁN. ZKUŠENOSTI S OČKOVACÍMI LÁTKAMI OBSAHUJÍCÍMI VIRUS VARICELLY ZÍSKANÉ PO UVEDENÍ NA TRH VŠAK NAZNAČUJÍ, ŽE VZÁCNĚ MŮŽE DOJÍT K PŘENOSU VIRU OBSAŽENÉHO V OČKOVACÍ LÁTKĚ Z OČKOVANÝCH JEDINCŮ, U KTERÝCH SE VYVINULA VYRÁŽKA PODOBNÁ VYRÁŽCE VYVOLANÉ VIREM VARICELLY, NA VNÍMAVÉ JEDINCE, S NIMIŽ PŘIJDOU DO STYKU. PŘENOS VIRU OBSAŽENÉHO V OČKOVACÍ LÁTKĚ Z JEDINCŮ OČKOVANÝCH OČKOVACÍ LÁTKOU S VIREM VARICELLY, U NICHŽ SE NEVYVINULA VYRÁŽKA PODOBNÁ VYRÁŽCE VYVOLANÉ VIREM VARICELLY, BYL POPSÁN ROVNĚŽ. JEDNÁ SE O TEORETICKÉ RIZIKO PŘI OČKOVÁNÍ PŘÍPRAVKEM ZOSTAVAX. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:** ZOSTAVAX MŮŽE BÝT PODÁN SOUČASNĚ S INAKTIVOVANOU OČKOVACÍ LÁTKOU PROTI CHRÍPCE JINOU INJEKČÍ A DO JINÉHO MÍSTA VPICHU. ZOSTAVAX A 23VALENTNÍ PNEUMOKOKOVÁ POLYSACHARIDOVÁ OČKOVACÍ LÁTKA BY NEMĚLY BÝT PODÁVANY SOUČASNĚ, PROTOŽE JEJICH SOUČASNÉ PODÁVÁNÍ V KLINICKÝCH HDNOCENÍCH VEDLO KE SNÍŽENÍ IMUNOGENITY PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX. SOUČASNÉ PODÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX A ANTIVIROVÝCH PŘÍPRAVKŮ SE ZNÁMÝM ÚČINKEM PROTI VZV NEBYLO HDNOCENO. **FERTILITA:** PŘÍPRAVEK ZOSTAVAX NEBYL VE STUDIÍCH FERTILITY HDNOCEN. **TĚHOTENSTVÍ:** STUDIE S TĚHOTNÝMI ŽENAMI NEBYLY PROVEDENY. NENÍ ROVNĚŽ ZNÁMO, ZDA MŮŽE ZOSTAVAX PŘI PODÁNÍ TĚHOTNÉ ŽENĚ ZPŮSOBIT POSTIŽENÍ PLODU NEBO ZDA MŮŽE OVLIVNIT REPRODUKČNÍ SCHOPNOST ŽENY. JE VŠAK ZNÁMO, ŽE INFEKCE PŘIROZENĚ SE VYSKYTUJÍCÍM VZV NĚKDY PŘIJDOUJE POSTIŽENÍ PLODU. **KOJENÍ:** NENÍ ZNÁMO, ZDA SE VZV VYLUČUJE DO MATEŘSKÉHO MLÉKA. PROTOŽE SE NĚKTERÉ VIRY VYLUČUJÍ DO MATEŘSKÉHO MLÉKA, VYŽADUJE PODÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX KOJÍCÍM ŽENÁM OPATRNOST. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** VE STUDIJI SHINGLES PREVENTION STUDY (SPS) BYLA 38 546 JEDINCŮM PODÁNA JEDNA DÁVKA BŮD PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX VE ZMRAZENÉ FORMĚ (N = 19 270), NEBO PLACEBA (N = 19 276) A PO CELOU DOBU STUDIE BYLI SLEDOVANI Z HLEDISKA BEZPEČNOSTI. V PRŮBĚHU STUDIE BYLY ZÁVAŽNĚ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SOUVISEJÍCÍ S PODÁNÍM OČKOVACÍ LÁTKY POPSÁNY U 2 JEDINCŮ OČKOVANÝCH PŘÍPRAVKEM ZOSTAVAX (EXACERBACE ASTMATU A POLYMYALGIA RHEUMATICA) A U 3 JEDINCŮ, JIMŽ BYLO PODÁNO PLACEBO (GOODPASTUREŮV SYNDROM, ANAFYLAKTICKÁ REAKCE A POLYMYALGIA RHEUMATICA). VE STUDIJI ZOSTAVAX EFFICACY AND SAFETY TRIAL (ZEST) SE SUBJEKTŮM PODÁVALA JEDNA DÁVKA BŮD PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX (N = 11 184), NEBO PLACEBA (N = 11 212) A SUBJEKTY BYLY PO DOBU STUDIE SLEDOVANY S OHLEDEM NA BEZPEČNOST. BĚHEM STUDIE BYLY S OČKOVACÍ LÁTKOU SOUVISEJÍCÍ ZÁVAŽNĚ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENY U JEDNOHO SUBJEKTU OČKOVANÉHO PŘÍPRAVKEM ZOSTAVAX (ANAFYLAKTICKÁ REAKCE). NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY V MÍSTĚ PODÁNÍ INJEKCE A SYSTÉMOVĚ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SOUVISEJÍCÍ S OČKOVACÍ LÁTKOU, HLÁŠENÉ S VYZNAMNĚ VYŠŠÍ INCIDENCÍ VE SKUPINĚ, KTERÉ BYLA PODÁNA OČKOVACÍ LÁTKA, V POROVNÁNÍ SE SKUPINOU, KTERÉ BYLO PODÁNO PLACEBO V PODSTUDIJI SLEDOJÍCÍ VÝSKYT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ: ERYTÉM, BOLEST, CITLIVOST, OTOK, PRURITUS V MÍSTĚ VPICHU – S FREKVENCÍ VELMI ČASTOU ($\geq 1/10$), HEMATOM, TEPLA, INDURACE MÍSTĚ VPICHU, BOLEST HLAVY, BOLEST KONČETIN – S FREKVENCÍ ČASTOU ($\geq 1/100$ AŽ $< 1/10$). OSTATNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BYLY HLÁŠENY S MENŠÍ NEBO NEZNÁMOU ČETNOSTÍ. POČET HLÁŠENÝCH PŘÍPADŮ VYRÁŽEK CHARAKTERU HERPES ZOSTER U VŠECH JEDINCŮ BĚHEM 42DENNÍHO SLEDOVACÍHO OBDOBÍ PO OČKOVÁNÍ VE STUDIJI SPS A VE STUDIJI ZEST BYL MENŠÍ U VAKCINOVANÉ SKUPINY NEŽ U PLACEBOVÉ SKUPINY A V ŽÁDNÉM Z VYŠETROVANÝCH DOSTUPNÝCH VZORKŮ NEBYL ZJIŠTĚN VZV KMEN OKA/MERCK. VELMI VZÁCNĚ BYL ZAZNAMENÁN HERPES ZOSTER (KMEN OBSAŽENÝ V OČKOVACÍ LÁTKĚ) BĚHEM SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH. DOSPĚLÍ S INFEKČÍ HIV SE ZACHOVANOU FUNKCÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU: V DVOJITĚ ZASLEPENÉ, PLACEBEM KONTROLOVANÉ, RANDOMIZOVANÉ KLINICKÉ STUDIJI BYL PŘÍPRAVEK ZOSTAVAX PODÁN DOSPĚLÝM S INFEKČÍ HIV (VE VĚKU 18 LET NEBO STAŘŠÍM) (VIZ BOD 5.1). 286 SUBJEKTŮ DOSTALO DVĚ DÁVKY A 9 SUBJEKTŮ DOSTALO POUZE JEDNU DÁVKU. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BYLY SLEDOVANY DO 42. DNE PO OČKOVÁNÍ A ZÁVAŽNĚ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BYLY SLEDOVANY PO CELOU DOBU STUDIE (TZN. DO 180. DNE). PO PRVNÍ DÁVCE PŘÍPRAVKU ZOSTAVAX BYL 4. DEN HLÁŠEN JEDEN PŘÍPAD ZÁVAŽNĚ MAKULOPAPULÁRNÍ VYRÁŽKY SOUVISEJÍCÍ S OČKOVACÍ LÁTKOU. OBECNĚ BYL BEZPEČNOSTNÍ PROFIL PODOBNÝ JAKO V PODSTUDIJI SPS, „ADVERSE EVENT MONITORING SUBSTUDY“ (VIZ BOD 4.3 OHLEDNĚ IMUNOSUPRESE ZPŮSOBENÉ HIV/AIDS). * **UCHOVÁVÁNÍ:** UCHOVÁVEJTE A PŘEVÁŽEJTE CHLAZENĚ (2 °C – 8 °C). CHRÁŇTE PŘED MRAZEM. UCHOVÁVEJTE V PŮVODNÍM OBALU, ABY PŘÍPRAVEK CHRÁNĚN PŘED SVĚTLEM. PO REKONSTITUCI SE DOPORUČUJE APLIKOVAT OČKOVACÍ LÁTKU OKAMŽITĚ. PŘI UCHOVÁVÁNÍ PŘI TEPLŮTÁCH 20 °C – 25 °C VŠAK BYLA PROKÁZÁNA STABILITA PRO POUŽITÍ OČKOVACÍ LÁTKY PO DOBU 30 MINUT. BALENÍ: PRAŠEK V INJEKČNÍ LAHVÍČCE SE ZÁTKOU A S ODRHÁVACÍM VÍČKEM A ROZPOUŠTĚDLO V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE S PÍSTEM SE ZARÁŽKOU A S KRYTEM NA JEHLU S DVĚMA NENASAŽENÝMI JEHLAMI PO 1 KUŠE. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** SANOFI PASTEUR MSD, SNC, 162 AVENUE JEAN JAURÈS, 69007 LYON, FRANCIE. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/06/341/011. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 20. 11. 2014.

* VŠIMNĚTE SI, PROSÍM, ZMĚN V INFORMACÍCH O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU.

TENTO PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKÁRSKÝ PŘEDPIS A NENÍ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ. DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.

Reference: 1. SPC ZOSTAVAX. 2. www.prix-galien-usa.com. 3. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(11):1581-95.



Copyright © (2015) Merck & Co., Inc. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme, s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Tel.: 233 010 111, Fax: 233 010 133
www.msd.cz

02-2017-VACC-1111493-0002

Od Jennera k moderním vakcínám

From Jenner to modern vaccines

Mgr. Radek Sleha^{1, 2}, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, Mgr. Sylva Janovská, Ph.D.²,
MUDr. Lenka Hobzová^{1, 3}, Mgr. Rudolf Kukla²

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²Katedra biologických a biochemických věd, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Pardubice

³Oddělení nemocniční hygieny, Fakultní Nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Vakcinace je významným a efektivním, preventivním prostředkem ochrany veřejného zdraví, snižujícím morbiditu a mortalitu řady infekčních onemocnění. Význam očkování je navíc spojen s výraznými sociálními a ekonomickými aspekty pro celou společnost. Vakcíny jsou využívány ke stimulaci imunitního systému a k navození imunitní odpovědi vůči specifickým podnětům, jako jsou bakterie, viry, ale i nádorové buňky. Současné vakcíny proti infekčním chorobám jsou založeny na zkušenostech z více než 200leté historie očkování. Přesto jsou vývoj a příprava vakcín neustále doplňovány novými objevy. Zejména technologický pokrok dosažený v posledním desetiletí v oblasti genomové analýzy a biotechnologií poskytl další možnosti ke konstrukci nových očkovacích látek i vůči chorobám, pro něž doposud neexistovala možnost vakcinace.

Klíčová slova: očkování, vakcíny, historie, infekční choroby

Summary:

Vaccination is an important and effective tool for protecting public health and for reducing morbidity and mortality of many infectious diseases. The significance of vaccination is also associated with distinctive social and economic aspects of society as a whole. Vaccines are used for the stimulation of the immune system to induce an immune response to specific targets such as bacteria, viruses, as well as tumour cells. Current vaccines against infectious diseases are based on the experience of more than 200 year history of vaccination. Significant technological advances, especially in the field of genomic analysis, made in the last decade, provide more opportunities for the construction of new vaccines, for diseases which were previously not preventable by vaccination.

Keywords: vaccination, vaccines, history, infectious diseases

Vakcinologie 2015;9(3):139–143

Úvod

Očkování patří mezi nejúčinnější zdravotnická opatření užívaná k ochraně veřejného zdraví. Jeho podstatou je stimulace a aktivace imunitního systému, který reaguje na příslušné podněty (viry, bakterie aj.) tvorbou specifických protilátek a paměťových buněk. Výhodou je jak ochrana jedince před vypuknutím nemoci, tak kolektivní ochrana v proočkované populaci, zamezující šíření a cirkulaci infekčních chorob ve společnosti. Plošné očkování má současně výrazný ekonomický dopad na celou společnost i z pohledu finančních úspor, které by bylo jinak nutné vynakládat na léčbu chorob, případně jejich následků (1, 2).

Zavedení plošného očkování vedlo v minulosti k úplnému vymýcení (eradikaci)

právých neštovic. U jiných chorob pak bylo dosaženo významného poklesu v jejich incidenci a v některých oblastech byly tyto choroby dokonce zcela eliminovány. Jedná se zejména o dříve tolik obávaná infekční onemocnění, jako je dětská obrna, tetanus, spalničky a další (1). Soudobá očkování vychází z již 220leté zkušenosti s prvními vakcínami (3). Příprava současných vakcín je však neustále doplňována o nové poznatky a objevy z oblasti genetiky, mikrobiologie, virologie, strukturální biologie a biotechnologií. Výsledkem je narůstající účinnost nových očkovacích látek a současně minimalizace rizik nežádoucích reakcí spojených s očkováním.

První historické zmínky o ochraně proti infekčním chorobám, zejména pravým

neštovicím, sahají již do období starověkých civilizací. Základním prvkem tehdejších preventivních opatření byla především izolace nemocných. Ze zkušenosti však bylo lidem po celá staletí známo, že osoby, které prodělaly některá infekční onemocnění, stejnou chorobou zpravidla opět ne onemocněly. Za skutečného zakladatele očkování je považován skotský lékař Edward Jenner (obr. 1). Ten koncem 18. století na anglickém venkově pozoroval, že chovatelé dobytka, kteří přicházeli do styku se zvířaty infikovanými kravskými neštovicemi a sami se touto chorobou také nakazili, byli chráněni před infekcí pravými neštovicemi. Na základě svého zjištění začal Jenner provádět první vědecké pokusy. Obsah puchýřků kravských neštovic přenášel na zdravé jedince



Obr. 1 Edward Jenner
(převzato z www.leadershipacademy.nhs.uk)

s cílem vyvolat u nich přirozenou ochranu proti pravým neštovicím. V jednom ze svých pokusů Jenner 14. května 1796 přenesl kravské neštovice z puchýřku mladé dojičky Sarah Nelmesové na venkovského chlapce Jammese Phippse. U chlapce po mírných příznacích v důsledku infekce kravskými neštovicemi vyvolal imunitu, která jej následně ochránila před nákazou pravými neštovicemi. Výsledky svých experimentů publikoval Jenner ve spise *An Inquiry Into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae* (3). Termín vakcinace, používaný k označení celého postupu navození imunity proti neštovicím, byl odvozen z latinského slova *vacca* neboli kráva (první vakcína byla založena na očkování lidí kravskými neštovicemi). Jennerova metoda se záhy rozšířila po celé Evropě, kde byly proti pravým neštovicím očkovány statisíce lidí.

Dalším významným průkopníkem oboru vakcinologie byl o století později jeden ze zakladatelů moderní mikrobiologie Louis Pasteur. Na základě Jennerovy vakcíny a vlastního pozorování nejprve připravil očkovací látku proti drůbeží choleře (1880) a antraxu (1881), avšak největšího úspěchu se Pasteurovi dostalo až očkovaním proti vzteklině (4, 5). Mnohonásobným pasážováním viru vztekliny na pokusných zvířatech se Pasteurovi podařilo oslabit jeho virulenci natolik, že jej mohl použít k přípravě očkovací látky. 6. července 1885 pak Pasteur touto vakcínou zachránil život devítiletému chlapci Josephu Meisterovi, pokusnému vzteklym psem (6). Na základě obrovského úspěchu vakcíny proti vzteklině byl v Paříži roku 1888 založen Pasteurův institut, věnující se



Obr. 2 Louis Pasteur
(převzato z www.sciencemuseum.org.uk)

výzkumu a výrobě očkovacích látek (obr. 2). Původní Pasteurova vakcína proti vzteklině byla užívána přibližně do roku 1895, kdy byla postupně nahrazována usmrcenou očkovací látkou (7, 8).

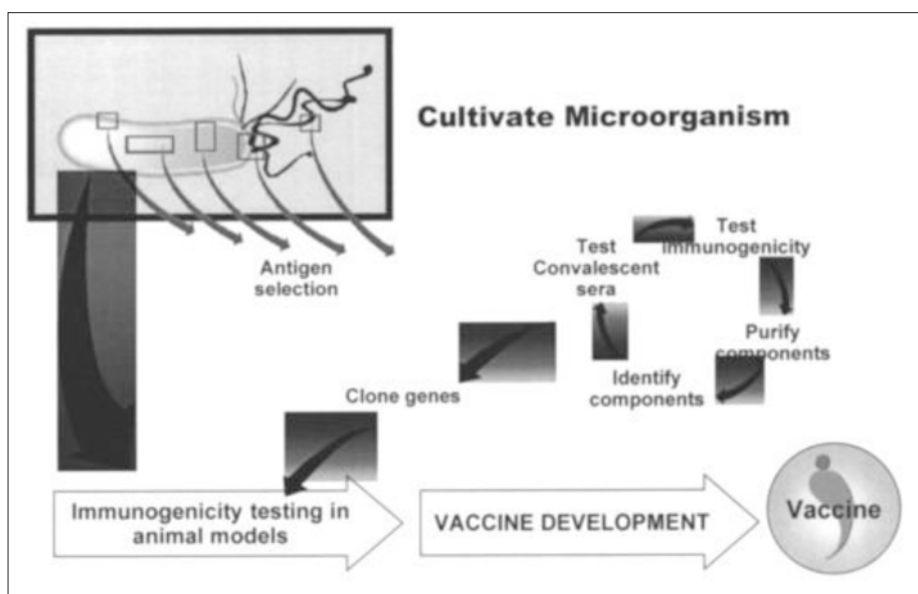
První Pasteurovy vakcíny vycházely z poznatku, že opakovaným pomnožením patogenního mikroorganismu za specifických podmínek v umělém kultivačním médiu nebo na pokusném zvířeti lze snížit jeho virulenci. Aplikace oslabeného mikroorganismu do vnímavého hostitele pak napodobuje přirozený průběh infekce bez klinických projevů a současně indukuje dostatečně silnou obrannou reakci zprostředkovanou buněčnou imunitou (2). Popsaný proces tvoří základ tzv. atenuovaných vakcín. Jako příklad uvedených očkovacích látek lze uvést BCG vakcínu (atenuovaný kmen *Mycobacterium bovis*), užívanou k prevenci tuberkulózy, případně vakcíny proti dětské obrně, spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Příprava atenuovaných očkovacích kmenů je nicméně velmi zdlouhavá a náročná. V případech již zmíněné BCG vakcíny se kmen *M. bovis* podařilo atenuovat až po 230 pasážích mezi lety 1908–1923 (9). Nevýhodou atenuovaných vakcín je však jejich citlivost k podmínkám skladování. Aplikace atenuovaných vakcín není dále doporučována osobám s oslabenou imunitou, u nichž může proběhnout infekce vakcínačním kmenem s vyšší intenzitou. V minulosti byl tento jev pozorován při očkování oslabenou vakcínou proti přenosné obrně.

Nedlouho po Pasteurových objevech se podařilo připravit i první inaktivované

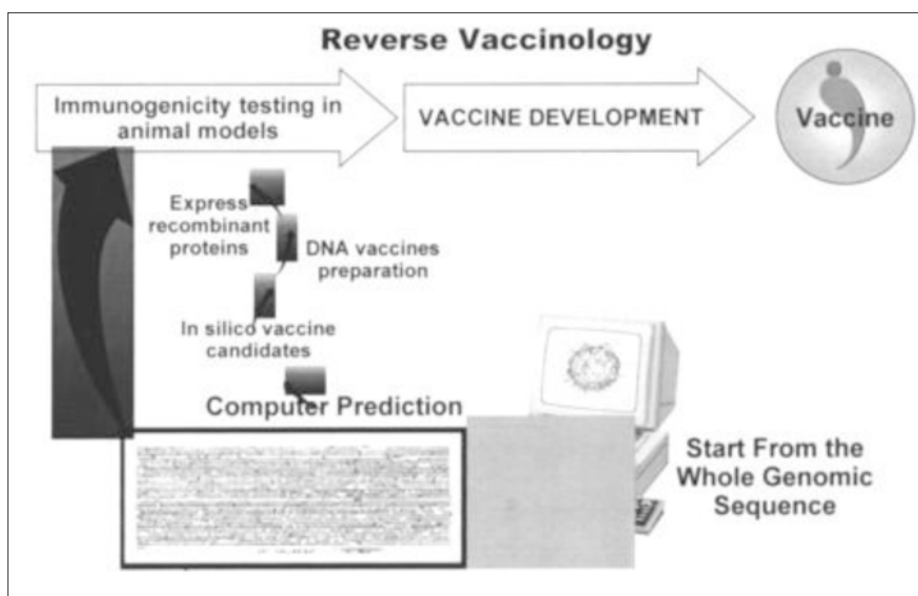
(usmrcené) vakcíny. Koncem 19. století tak byly postupně vyrobeny celobuněčné očkovací látky proti choleře, břišnímu tyfu a moru (8). Usmrcení původců těchto onemocnění bylo zpravidla prováděno tepelnou nebo chemickou inaktivací (např. formalinem). Usmrcením patogenního mikroorganismu (bakterie, viry) bylo zabráněno jeho replikaci v hostitelském organismu, čímž bylo eliminováno riziko infekce vakcínačním kmenem. Inaktivované vakcíny indukují zejména humorální složky imunitní odpovědi. Jejich výhodou je především vhodnost i pro imunodeficitní pacienty. Nedostatkem je však zpravidla nezbytnost opakovaného podání vakcíny, obvykle ve dvou až třech dávkách, a současně potenciální riziko nežádoucích reakcí v důsledku přítomnosti zbytkových reziduí, pocházejících z patogenního mikroorganismu (např. endotoxin).

Dalším významným mezníkem v prevenci některých infekčních chorob byl objev Edmonda Rouxe a Alexandera Yersina (1888), kteří prokázali podíl toxinu produkovaného původcem záškrtu (*Corynebacterium diphtheriae*) na patogenезi tohoto onemocnění. V návaznosti na jejich práci připravili Emil von Behring a Shibasabur Kitasato (1890) imunizaci zvířat difterické antisérum, jež umožňovalo pasivní obranu vůči této chorobě. Účinnou očkovací látku proti záškrtu se však podařilo vyrobit až počátkem 20. století (10). V roce 1923 Alexander Glenny a Barbara Hopkins objevili postup, jak připravit difterický toxoid, a to chemickou inaktivací původního toxinu působením formalinu (11). Tento toxoid si zachoval schopnost indukovat imunitní odpověď organismu, avšak ztratil toxické vlastnosti původního toxinu. V témže roce použil difterický toxoid jako základ pro očkovací látku proti záškrtu Gaston Ramon (9). Tento francouzský veterinář později aplikoval obdobný postup přípravy vakcíny i u další choroby, v jejíž patogenезi hraje významnou roli jiný bakteriální toxin, a to tetanu (1926) (9).

Ramon ovlivnil přípravu očkovacích látek i jiným průlomovým objevem. Během svých experimentů s difterickým a tetanovým toxoidem si povšiml, že přítomnost některých látek, zejména hlinitých solí, zvyšuje účinnost jeho vakcín. Tyto látky Ramon později označil jako adjuvans. Pojmenování odvodil z latinského slova „adjuvare“ neboli „podporovat“. Jako adjuvans jsou dnes označovány anorganické nebo organické molekuly, usmrcené buňky bakterií, případně jejich části,



Obr. 3 Klasický postup přípravy vakcín (13)



Obr. 4 Schéma přípravy vakcín za užití reverzní vakcinologie (13)

kteří zesilují imunitní odpověď na podávání antigenu a prodlužují imunologickou paměť (9, 12). Studium látek potenciálně využitelných jako adjuvans patří do dnešních dnů mezi významné oblasti výzkumu.

V následujících dekádách se velká pozornost zaměřila zejména na přípravu subjednotkových vakcín, u nichž je sníženo riziko nežádoucích reakcí ve srovnání s celobuněčnými usmrcenými vakcínami. Základem těchto očkovacích látek je pouze určitá část patogenního mikroorganismu, která je schopna navodit dostatečně silnou odpověď imunitního systému. Vývoj těchto vakcín je však nesmírně náročný a zdoluhavý proces,

schematicky znázorněný na obrázku 3 (13). Patogenní organismus je nutné nejprve vypěstovat v laboratorních podmínkách, kde je následně usmrcen a rozložen na jednotlivé komponenty. U těchto složek je pak ověřována jejich schopnost indukovat imunitní odpověď organismu. Úskalím celého procesu je, že mnoho antigenů není možné získat v dostatečné čistotě a množství, nezbytné pro přípravu očkovacích látek. Navíc řada antigenů, které jsou prezentovány při *in vivo* infekci, nemusí být při *in vitro* kultivaci exprimována. Následkem toho může celý výzkumný proces skončit po mnoha letech bádání bez výraznějšího úspěchu.

V 70. a 80. letech byly takto připraveny očkovací látky proti *Haemophilus influenzae b*, pneumokokovým a meningokokovým infekcím, obsahující kapsulární polysacharidy jednotlivých bakterií (14). Polysacharidové vakcíny však vykazovaly slabou efektivitu u dětí mladších 18 měsíců. Tento nedostatek se podařilo vyřešit až v 80. letech, kdy byl objasněn mechanismus imunitní odpovědi organismu na polysacharidové antigeny. Uvedené antigeny představují velké molekuly skládající se z opakujících se epitopů, které nejsou zpracovávány buňkami prezentujícími antigen, ale interagují přímo s receptory B-buněk. Tím indukují syntézu protilátek bez účasti T-buněk. Řešení tohoto problému našli až Rachel Scheersonová a John Robbins, kteří navázali pouzdrné polysacharidy *H. influenzae b* na proteinový nosič (difterický toxoid), čímž vytvořili první konjugovanou polysacharidovou vakcínu (15). V pozdějších letech byly ke konjugaci využívány i další potenciální nosiče jako tetanový toxoid, vnější membránové proteiny *Neisseria (N.) meningitidis* nebo různé minerální nosiče.

V polovině 20. století byl učiněn další významný objev, který poskytl nové možnosti v přípravě očkovacích látek. Jednalo se o využití tkáňových kultur pro kultivaci různých virových původců infekčních onemocnění. Mezi lety 1950–1980 tak byly připraveny mnohé atenuované vakcíny proti dětské přenosné obrně (1962), spalničkám (1963), zarděnkám (1969) a planým neštovicím (1995) (8).

Výrazný pokrok dosažený v oblasti genetického inženýrství ve druhé polovině 20. století umožnil uplatnit při výrobě očkovacích látek zcela revoluční technologii, a to syntézu rekombinantních proteinů. Základem těchto tzv. rekombinantních vakcín je přenos genetické informace kódující protektivní determinantu patogenního organismu do nepatogenní bakterie nebo kvasinky. Rekombinantními technikami je možné vytvořit dostatečné množství protektivního antigenu i pro takové patogeny, u nichž všechny předchozí zmíněné varianty byly vyloučeny, ať už kvůli slabé imunitní odpovědi, nebo vyššímu riziku spojenému s jejich užíváním. Patrně zatím největšího úspěchu dosáhla tato metoda při přípravě očkovací látky proti virové hepatitidě B (HBV), uvedená poprvé v roce 1986 (16). Tato vakcína je tvořena povrchovým proteinem HBsAg, vyprodukovaným nepatogenním kmenem kvasinky *Saccharomyces cerevisiae*

(17). Rekombinantní techniky přípravy očkovacích látek byly dále uplatněny u vakcín proti lidským papilomavírům (HPV) nebo vzteklině (18, 19, 20). Především vakcíny proti HBV a HPV představují významný mezník v oblasti ochrany veřejného zdraví. Jedná se o první očkovací látky, které snižují riziko vzniku některých malignit u člověka. Ve vývoji je však řada dalších rekombinantních vakcín proti HIV, leptospirám, dengue nebo TBC (21).

Příprava dnešních vakcín je stále častěji ovlivňována novými objevy v oblasti molekulární biologie a biotechnologií, které odstraňují některé limity tradičních způsobů přípravy očkovacích látek. Patrně největšího pokroku bylo v posledních letech dosaženo aplikováním metodiky tzv. reverzní vakcinologie. Do budoucna představují obrovský potenciál z pohledu přípravy nových očkovacích látek i tzv. DNA vakcíny nebo stále větší uplatnění nanomateriálů v očkovacích látkách.

Výchozím bodem metody reverzní vakcinologie je sekvenovaný genom původce onemocnění. Následně jsou prostřednictvím bioinformatických nástrojů analyzovány a selektovány genetické sekvence, které kódují potenciálně imunogenní proteinové antigeny, lokalizované na povrchu bakteriálních buněk nebo secernované do extracelulárního prostředí. Vybrané proteiny tak mohou představovat vhodné kandidáty pro konstrukci subjednotkových vakcín (22).

Reverzní vakcinologie nabízí dvě hlavní výhody. Jednou z nich je identifikace širšího spektra kandidátních proteinů, které nebyly dosud identifikovány. Druhou výhodou je nalezení cílových antigenů u bakterií obtížně kultivovatelných v laboratorních podmínkách (23). Na druhé straně, metodu reverzní vakcinologie nelze využít pro predikci polysacharidů a lipidů, které však mnohdy tvoří aktivní složky vakcín (24).

Vývoj vakcíny namířené proti *N. meningitidis* séroskupina B (MenB) představuje první případ úspěšné aplikace reverzní vakcinologie. Na rozdíl od ostatních séroskupin *N. meningitidis* (A, C, Y a W135) nebylo možné využít kapsulárního polysacharidu z MenB ke stimulaci protektivní imunitní odpovědi, jednak z důvodu jeho slabé imunogenity a jednak schopnosti vyvolat tvorbu autoprotilátek v lidském organismu. Díky sekvenovanému genomu MenB (kmen MC58) a využitím bioinformatických nástrojů bylo predikováno 570 povrchově lokalizovaných potenciálních

kandidátů pro přípravu vakcíny. Následně 350 rekombinantních proteinů bylo úspěšně exprimováno v *Escherichia coli* a použito k imunizaci zvířecích modelů. Dalšími filtračními kritérii byla konfirmace povrchové lokalizace u vybraných kandidátů a jejich schopnost indukce tvorby protilátek (25). Výše zmíněný postup vedl k formulaci subjednotkové vakcíny namířené proti MenB. Účinnými složkami vakcíny jsou tři rekombinantní antigeny a vnější membránové vezikuly izolované z bakteriálního kmene NZ98/254 (26). V předešlých letech byla metoda reverzní vakcinologie použita jako hlavní přístup pro nalezení nových antigenů rovněž u dalších klinicky důležitých patogenů, včetně *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* a *Escherichia coli* (27, 28, 29).

Jako průlomový se v současnosti jeví i výzkum DNA vakcín, které jsou považovány za očkovací látky budoucnosti. Tyto vakcíny jsou založeny na přímém vnesení sekvence DNA kódující cílový antigen příslušného patogenu do hostitelské buňky. Vývoj DNA vakcín postupuje rychlým tempem, při jejich výrobě je současně nezbytné vyvinout speciální adjuvans a vektory, které pomohou proniknout DNA do specifických buněk a stimulovat imunitní odpověď. Mnoho aspektů této imunitní odpovědi však není doposud zcela objasněno. Dosavadní sledování ale ukazuje, že oproti klasickým vakcínám dochází k aktivaci humorální i buněčné větve imunitního systému. Ve vývoji je aktuálně řada DNA vakcín, a to proti HIV, hepatitidě B a C, malárii nebo HPV (30, 31).

Nové možnosti v oblasti vakcinologie nabízí i stále častější uplatnění nanočástic v biomedicině. V současné době je známo velké množství různých druhů nanomateriálů, zahrnující uměle syntetizované sloučeniny (např. poly(ethylen)glykol, poly-g(glutamová kyselina), poly(laktidy-co-glykolidy) aj.), přírodní polymery (např. chitosan, alginát, inulin), virus-like částice, lipozomy, proteozomy aj. (32, 33). Studium těchto materiálů odhalilo řadu jejich jedinečných vlastností, kterých lze potenciálně využít i při přípravě nových očkovacích látek. Tyto vlastnosti jsou dány především velikostí nanočástic, usnadňující jejich vylučování fagocytárními buňkami (makrofágy, dendritické buňky) a buňkami slizničního imunitního systému, což vede k účinnému rozpoznání a prezentaci antigenu. Výhodou nanomateriálů je dále možnost modifikace jejich povrchu.

Nanočástice mohou ve vakcínách posloužit jako vhodné nosiče antigenů (34) nebo adjuvans (35). Jejich užití poskytuje vysokou biokompatibilitu, kontrolovatelné uvolňování a cílený účinek na imunitní systém. Nanočástice byly již využity při přípravě různých vakcín, včetně vakcíny proti hepatitidě B (36) nebo očkovacích látek proti newcastleské chorobě (32).

Závěr

S rostoucím problémem zvyšující se antimikrobiální rezistence a nově se objevujících infekčních chorob roste i potřeba efektivní prevence proti jejich šíření. Mezi nejučinnější možnosti, jak zamezit šíření a cirkulaci původců infekčních chorob ve společnosti a tím snížit úmrtnost u dětí a dospělých, patří očkování.

Mnoho z vakcín připravených na počátku 20. století bylo objeveno a vyvinuto za užití empirických postupů založených na oslabení virulence patogenů, izolaci a identifikaci imunogenních podjednotek (polysacharidů, proteinů a toxinů) nebo inaktivaci patogenů. Tímto způsobem, známým rovněž jako „klasický přístup“, se však nepodařilo vytvořit vakcíny proti některým infekčním chorobám. Technologický pokrok, jehož bylo dosaženo v posledních letech v oblasti genomové analýzy, strukturální biologie a biotechnologií, umožnil výrazný posun v možnostech přípravy očkovacích látek. Tyto nové aplikace zaznamenaly v poslední době výrazný úspěch v podobě vakcíny proti invazivním infekcím vyvolaným *Neisseria meningitidis* B. Nicméně je zde stále řada infekčních onemocnění, proti nimž doposud neexistuje možnost vakcinace. Velmi intenzivně se pokračuje na výzkumu očkovacích látek proti HIV, malárii a hepatitidě C, z nichž některé studie již postoupily do III. fáze klinického testování.

Budoucí vakcíny navíc nebudou chránit pouze před vznikem různých infekčních onemocnění, ale předpokládá se, že naleznou uplatnění i v oblasti protinádorové prevence, a dokonce i terapie různých nádorů. Současně bude možné vakcíny nové generace využít i v boji proti různým alergiím.

Literatura:

1. Světová zdravotnická organizace. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/
2. Středisko pro kontrolu a prevenci nemocí. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm>

3. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-5.
4. Pasteur L. Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement cholera des poules. *C R Acad Sci*. 1880;90:239-48.
5. Pasteur L, Chamberland C, Roux E. Compte rendu sommaire des experiences faites a Pouilly-Le-Fort, pres de Melun, sur la vaccination charbonneuse. *C R Acad Sci*. 1881;92: 1378-83.
6. Pasteur L. Methode pour prevenir la rage apres morsure. *C R Acad Sci*. 1885;101:765-74.
7. Smith KA. Louis Pasteur, the Father of Immunology. *Front Immunol*. 2012;3:68.
8. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*. 2005;11(4):S5-S11.
9. Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM. A brief history of vaccine and vaccination. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 2007;26(1):29-48.
10. Kantha SS. A centennial review; the 1890 tetanus antitoxin paper of von Behring and Kitasato and the related developments. *Keio J Med*. 1991;40(1):35-9.
11. Glenn AT, Hopkins BE. Diphtheria toxoid as an immunizing agent. *Br J Experim Pathol*. 1923;4:283-88.
12. Nicholls EF, Madera L, Hancock REW. Immunomodulators as adjuvants for vaccines and antimicrobial therapy. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1213:46-61.
13. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001;19:2688-91.
14. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. *Vaccines*, 4th edition, 2004;p.1-16.
15. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exp Med*. 1980;152:361.
16. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012; 27;4(3):74-80.
17. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature*. 1984;307:178-80.
18. McCormack PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil[®]): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs*. 2014;74(11):1253-83.
19. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix[™] and Gardasil[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines*. 2009; 5(10):705-19.
20. Světová zdravotnická organizace. Vakcína proti vzteklině: <http://www.who.int/rabies/vaccines/recombinant/en>
21. Nascimento IP, Leite LC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1102-11.
22. Heinson AI, Woelk CH, Newell ML. The promise of reverse vaccinology. *Int Health*. 2015;7(2):85-9.
23. Donati C, Rappuoli R. Reverse vaccinology in the 21st century: improvements over the original design. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1285:115-32.
24. Kanampalliar AM, Rajkumar S, Girdhar A, Archana T. Reverse Vaccinology: Basics and Applications. *J Vaccines Vaccin*. 2013;4:194.
25. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Aric B, Comanducci M, et al. Identification of Vaccine Candidates Against Serogroup B Meningococcus by Whole-Genome Sequencing. *Science*. 2000;287(5459):1816-20.
26. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(7):969-85.
27. Moriel DG, Bertoldi I, Spagnuolo A, Marchi S, Rosini R, Nesta B, et al. Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(20):9072-7.
28. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C, Medini D, Ward NL, et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial „pan-genome“. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(39):13950-5.
29. Wizemann TM, Heinrichs JH, Adamou JE, Erwin AL, Kunsch C, Choi GH, et al. Use of a whole genome approach to identify vaccine molecules affording protection against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun*. 2001;69(3):1593-8.
30. Wang S, Kennedy JS, West K, Montefiori DC, Coley S, Lawrence J, et al. Cross-subtype antibody and cellular immune responses induced by a polyvalent DNA prime-protein boost HIV-1 vaccine in healthy human volunteers. *Vaccine*. 2008;26(31):3947-57.
31. Trimble CL, Peng S, Kos F, Gravitt P, Viscidi R, Sugar E, et al. A phase I trial of a human papillomavirus DNA vaccine for HPV16+ cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Clin Cancer Res*. 2009;15(1):361-7.
32. Zhao K, Zhang Y, Zhang X, Shi C, Wang X, Wang X, et al. Chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles as an efficient delivery system for Newcastle disease virus DNA vaccine. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:4609-19.
33. Zhao L, Setha A, Wibowoa N, Zhao CX, Mitterb N, Yua C, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine*. 2014;32(3):327-37.
34. Thomas C, Rawat A, Hope-Weeks L, Ahsan F. Aerosolized PLGA nanoparticles enhance humoral, mucosal and cytokine responses to hepatitis B vaccine. *Molecular Pharmaceutics*. 2011;8:405-15.
35. Gregory AE, Titball R, Williamson D. Vaccine delivery using nanoparticles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:13.
36. Wang J, Zhu R, Gao B, Wu B, Li K, Sun X, et al. The enhanced immune response of hepatitis B virus DNA vaccine using SiO₂@LDH nanoparticles as an adjuvant. *Biomaterials*. 2014;35(1):466-78.

Mgr. Radek Sleha
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Třebešská 1575
490 05 Hradec Králové
radek.sleha@upce.cz

Hygienická a epidemiologická péče v ghettu Terezín

Hygienic and epidemiological care in the Terezin ghetto

PhDr. Kateřina Čermáková, DiS.¹, doc. MUDr. Jaroslav Pilný, Ph.D.²

¹Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice,

²Ortopedické oddělení, Nemocnice Nové Město na Moravě

Souhrn

Článek přináší historický přehled hygienické a epidemiologické péče v ghettu Terezín v době druhé světové války a osvobození ghetta. Představuje také nejčastější infekční onemocnění a hygienická a protiepidemiologická opatření v tomto zařízení. Data byla získána metodou „obsahové analýzy“ primárních zdrojů. Na základě těchto dat jsme vytvořili přehledovou studii.

Klíčová slova: epidemie, ghetto Terezín, hygienická a epidemiologická péče, nemoc, očkování

Summary:

The article is a historical overview of hygienic and epidemiological care in the Terezín ghetto during the 2nd World War and during the liberation of the ghetto. It also presents the most common infectious diseases and hygiene and anti-epidemic measures in that place. Facts were obtained using, "content analysis" of primary sources. We have created an overview study based on the facts.

Keywords: epidemic, Terezín ghetto, hygienic and epidemiological care, disease, vaccination

Vakcinologie 2015;9(2):144–148

Úvod, obecné informace

Terezín (německy Theresienstadt) je pevnostní město (asi 60 km od Prahy), které bylo vybudováno v letech 1780–1790 na příkaz císaře Josefa II. jako pevnost střežící severní přístupy do vnitrozemí Čech. Pevnost plnila funkci kasáren pro rakousko-uherskou a později československou armádu. Okupací Československa přešla pod správu německé armády. Od této doby se zapsala černě do historie naší země (1).

Terezín byl již vystaven do dvou na sobě nezávislých částí. První částí je pevnostní město (Hlavní pevnost), které fungovalo od konce roku 1942 jako židovské ghetto, kde byli shromažďováni Židé z celé Evropy, než byli transporty deportováni do vyhlazovacích koncentračních táborů. Druhou částí je Malá pevnost, která sloužila již před německou okupací jako vězení a v době okupace fungovala jako vězení pražského gestapa. Tato skutečnost ovlivnila i složení vězňených osob a následný vývoj epidemiologické situace ve srovnání se situací v Hlavní pevnosti (2, 3).

Koncentrace velkého počtu obyvatel v malém prostoru, nedostatek potravin

a vody, špatné hygienické podmínky a neustálá přítomnost strachu představovaly živnou půdu pro vznik a šíření chorob. Následující text popisuje nejčastější infekční onemocnění na území ghetta a možnosti, které ghetto nabízelo v prevenci a řešení vážných epidemií chorob, které způsobily velké ztráty na životech jak samotných vězňů, tak i zdravotníků, kteří přijeli na pomoc ghettu v době konce války při likvidaci epidemie skvrnitěho tyfu (3).

Metoda získání relevantních dat

Prezentovaná data byla získána metodou „obsahové analýzy“ primárních zdrojů. Obsahová analýza (content analysis) je metodou rozboru obsahu záznamu určité komunikace. Někdy je tato metoda vymezována jako analýza textu či souboru textů. V tomto případě se lze setkat též s označením textuální analýza. Hlavním účelem této metody, která vychází z tradic pozitivistické metodologie, je vyhledávat konkrétní slova a koncepty v analyzované komunikaci a stanovit četnost jejich výskytu, významu, vzájemného vztahu atp. (4).

Pro získání dat jsme využili tyto primární zdroje:

1. Terezínský deník (Roubíčková, 2009), Sisters in sorrow (Ritvo, Plotkin, 2000), Děvčata z pokoje 28 (Brenner-Wonschicková, 2006), Svatý týden v Terezíně (Lukeš, 2008).

2. Memoáry přeživších, popisující život v ghettu – Terezín 1941–1945. Tvář nuceného společenství (Adler, 2006), Město za mřížemi (Polák, Lagus, 1964), Terezín očima hygienika. Zpráva z terezínského koncentračního tábora o boji proti hmyzu a skvrnitěmu tyfu (Pick, Polák, Pacovský, 1947).

3. Denní rozkazy Rady starších a Sdělení židovské samosprávy v období 1941–1945.

4. Sbírky Dokumentačního oddělení Památníku Terezín a Židovského muzea v Praze.

Životní podmínky vězňů a zdravotní péče v ghettu Terezín

Pro pochopení popisované problematiky je nutné v začátku textu uvést několik statistických údajů a dat získaných z primárních zdrojů, kterými chceme připodobnit životní podmínky a zdravotní péči v ghettu Terezín.

**GHETTO THERESIENSTADT
GESUNDHEITSWESEN 2304. IMPFKARTE**

Name: *467 Drucker* Vorname: *1876 Joh.* Wohnt: *15. 44* Tr. No. *252*

Krankheit	Durchgem. im Jahre	Geimpft im Jahre	G E I M P F T					
			I.	R	II.	R	III.	R
Scharlach			/	/	/	/	/	/
Bauchtyphus		<i>Dezem. 42.</i>	/	/	/	/	/	/
<i>Poliomyelitis</i> Eiektypus		<i>Febru. 1943.</i>	<i>laut Arzt Zeugnis.</i>					
Diphtherie								
Blattern								

A 215

Obr. 1 Očkovací průkaz terezínského vězně (Foto: Židovské muzeum Praha)

V období uzavřeného ghetta (listopad 1941 – červenec 1942), kdy byli obyvatelé uzavřeni uvnitř jednotlivých kasárenských komplexů, byla hustota osídlení 181 500 obyvatel na kilometr čtvereční a počet míst na spaní byl 5,21 lůžek na 100 vězňů. Denní příděl chleba pro vězně činil 350 g při celkovém množství potravin ve výši 1640 kcal/den (5, 6, 3).

V únoru 1942 bylo v Terezíně 14 ambulancí a 17 marodek (celkem 314 lůžek), ve kterých pracovalo 91 lékařů (každá kasárna měla svoji marodku). Významné datum v tomto období bylo 28. 2. 1942, kdy bylo otevřeno první infekční oddělení se 120 lůžky v prostorách bývalé posádkové nemocnice ve Vrchlabských kasárnách. Vzhledem k vysokému výskytu infekčních onemocnění v průběhu fungování ghetta bylo později otevřeno druhé infekční oddělení, a to v prostorách sokolovny. Celkový počet provedených lékařských ošetření v tomto období byl 114 904 (5, 6, 3).

V březnu 1942 bylo otevřeno interní oddělení, v polovině dubna psychiatrické oddělení a starobinec v Kavalírských kasárnách a koncem dubna vzniklo chirurgické oddělení ve Vrchlabských kasárnách. Konec června 1942 znamenal nutnost zvýšené zdravotnické péče z důvodu invaze starých, nemocných a zanedbaných lidí, kteří začali přijíždět prvními transporty. V tomto období se hustota osídlení zvýšila na 321 000 osob na kilometr čtvereční, kdy při extrémním nedostatku míst museli

být vězni ubytováni ve sklepích a půdách. V kasárenských pokojích žilo až 60 vězňů na třípatrových palandách. Při takovýchto podmínkách docházelo k zavšivení a šíření epidemií, takže denní úmrtnost byla až 150 osob, zvláště mezi starými lidmi (5, 6, 3).

V období otevřeného ghetta (červenec 1942 – květen 1943), kdy se mohli obyvatelé pohybovat mimo kasárenské objekty v uzavřeném prostoru pevnostního města, bylo zde již více než 21 000 obyvatel (více než 30 % starších 65 let) a v září 1942 bylo v Terezíně již takřka 57 000 vězňů. Pro pacienty byl k dispozici rentgenový přístroj (530 vyšetření/měsíc), bakteriologická laboratoř (400 vyšetření/měsíc) a centrální laboratoř, jejíž přednostkou byla lékařka a chemička dr. Gertrud Adlerová (zemřela v plynové komoře v Osvětimi) a konzultantem přední německý hematolog prof. Hans Hirschfeld (2200 hematologických a biochemických analýz/měsíc). Oba zde měli ve svých oborech bohatou přednáškovou činnost (5, 6, 3).

V období tzv. zkrášlování města došlo k určitému „zlepšení“ stavu, kdy se nacisté snažili při návštěvách delegací Mezinárodního červeného kříže ukázat ghetto v lepším světle, žilo zde 46 395 vězňů s průměrným věkem 46,6 roku. Denně bylo třeba se postarat asi o 10 000 nemocných, z toho 5000 na lůžku. Zlepšil se i přísun stravy. V tu dobu v Terezíně fungovala hlavní nemocnice, vedlejší nemocnice, dětská nemocnice, chorobinec pro umírající pacienty a starobinec. Zdravotní péče zahrnovala

i mnoho ambulancí různých specialistů, jako byly např. ambulance urologa, dermatologa, gynekologa či stomatologa (5, 6, 3).

Infekční onemocnění v ghettu Terezín

Vysoká nemocnost v ghettu byla do značné míry důsledkem špatných hygienických a bytovacích podmínek, podvýživy a nedostatku vitamínů. Počet nemocí byl sledován podle hlášení lékařů, která nebyla zcela přesná a úplná, jelikož se mnoho nemocných u lékaře nehlásilo (8, 9).

První infekční nemoc, která se v ghettu rozšířila již v prvních dnech jeho existence, byla spála. Epidemie vyvrcholila na podzim 1942 a k jejímu poklesu došlo až v únoru 1943. Toto onemocnění si nevyžádalo velké ztráty na životech, ale způsobovalo mnohé komplikace (zánět středního ucha a ledvin) (3).

Nejrozšířenější nemocí v ghettu byl infekční střevní zánět (úplavice), a to zejména u starých lidí, kteří se infikovali zbytky jídla, které sháněli kdekoliv, i v odpadcích. Zárodky infekce roznášely velice rychle mouchy, kterých bylo v ghettu nepřeberně. Výskyt úplavice dosahoval rozměrů epidemie a úmrtnost na toto onemocnění byla opravdu vysoká (v září 1942 zemřelo 2016 vězňů) (3).

Zánět rohovky a spojivek byl dalším velmi častým onemocněním. Za příčinu byla považována vysoká prašnost. Zvýšený výskyt této choroby byl tedy pochopitelně v období léta (3).

Jak již bylo uvedeno, v ghettu všude panoval hlad a bída. Kromě jiného, dalším závažným důsledkem této situace byla tuberkulóza (dále jen TBC), a to ve smyslu jak zhoršení starých nálezů, tak výskytu nálezů nových (celkový počet nově diagnostikovaných případů TBC byl v ghettu 2072). Kromě TBC plic se v ghettu vyskytovaly i případy TBC střev (3).

Na podzim roku 1942 se v ghettu objevil břišní tyfus. V tomto roce bylo detekováno 356 případů této diagnózy. V únoru 1943



Obr. 2 Česká pomocná akce (Foto: Židovské muzeum Praha)



Obr. 3 Česká pomocná akce
(Foto: Židovské muzeum Praha)

propukla nákaza znovu (414 nových případů/měsíc). Celkem v roce 1943 bylo nahlášeno 839 nových onemocnění a v roce 1944 výskyt prudce klesl na 31 případů. Z celkového počtu diagnostikovaných břišním tyfem 128 vězňů zemřelo (3).

Dalším problémem byla virová hepatitida A. Největší výskyt této choroby byl zaznamenán od poloviny roku 1942 a trval po dobu jednoho roku. Celkový počet případů nakažených touto infekcí je odhadován na 2000. Její průběh byl však mírný, bez významnějších následků (3).

Hojný výskyt zaznamenaly i spalničky, kterými v podmínkách ghetta onemocněli i starší lidé, u nichž byly zaznamenány těžké komplikace. V roce 1942 bylo diagnostikováno 859 případů, v roce 1943 to bylo již 236 a v roce 1944 pouze 2 případy. Podobná

křivka výskytu i průběhu byla u příušnic, zarděnek a záškrtu (3, 8, 10).

V létě 1943 se v ghettu objevily první případy mozkových onemocnění. Usuzovalo se, že se jedná o aseptickou meningitidu s nízkou úmrtností, pravděpodobně na podkladě enterovirové etiologie. Typické projevy zde byly závratě, bolesti hlavy, ochrnutí očních svalů a dvojité vidění. V lednu a únoru roku 1944 dosáhlo onemocnění charakteru epidemie (544 případů/rok). Onemocnění postihovalo zejména mladé ženy (3, 8, 10, 11).

Mezi další infekční nemoci typické pro ghetto Terezín patřily plané neštovice, černý kašel, růže a dětská obrna (3).

Protiepidemiologická a hygienická opatření v ghettu Terezín

1. Dezinfekční skupina

Naprostou důležitou součástí systému zdravotní péče v ghettu byla tzv. dezinfekční skupina, jejíž největší náplní práce bylo odvíšivování. Problémem byla jak veš šatní, tak veš vlasová. S přibývajícím transporty přestávaly kapacity odvíšivovací stanice stačit, a proto musely být uvolněny větší prostory. Odvíšení vězňů po příchodu do ghetta přicházeli do ubikací, kde přišli téměř okamžitě do styku se zavšivenými spoluvězni a možnost izolace ve stísněných podmínkách nebyla možná. Situace se zlepšila tím, že se k procesu odvíšivování začal používat horký vzduch. Toho však nebylo z důvodu vzplanutí možné používat při odvíšivování slamníků, pokrývek a oblečení. Výrazné zlepšení nastalo při používání kyanovodíku, tzv. Cyklonu B, který byl ve formě granulované křemelin, ze které se uvolňoval kyanovodík. Rozsah plynování jednotlivých místností a budov v Terezíně, včetně použitých prostředků, vyjadřuje tabulka 1 (3, 8).

Kromě vši bylo třeba houfně hubit mouchy, štěnice a blechy, proto bylo nutné občas zaplynovat některý blok.

Vzhledem k umístění ghetta v blízkosti Ohře se potýkali vězňové s dalším problémem, a to byly krysy a potkani. Podmínky pro jejich množení byly velice příznivé i vzhledem k přelidnění města. Největší rozmnožení těchto hlodavců zaznamenalo ghetto na podzim roku 1943, kdy bylo položeno přes 20 000 vnaidel. Tato akce byla úspěšná (3, 8).

2. Očkování

Jak již bylo uvedeno, v období fungování ghetta (1941–1945) zde byl zaznamenán výskyt řady infekčních onemocnění. Mnohá z nich dosahovala rozměrů epidemie. Jedna z možností prevence některých z těchto chorob byla vakcinace. Odpověď na otázku, jak bylo očkování v ghettu rozšířené a proti kterým onemocněním se používalo, případně čím bylo očkováno, jsme hledali v Denních rozkazech Rady starších a Sdělení židovské samosprávy.

Očkování proti spále

Denní rozkaz č. 103 (17. 4. 1942): „*Děti do 16 let, které neprodělaly spálu, budou očkovány. Rodiče všech dětí, které mají být proti spále očkovány, se vyzývají, aby dětským lékařům neztěžovali jejich práci.*“ (9, s. 138)

Denní rozkaz č. 373 (27. 10. 1943): „*Osoby mladší 28 let, které nebyly v Terezíně očkovány proti spále, se musí nyní nechat očkovat.*“ (9, s. 376)

Sdělení židovské samosprávy 17 (3. 6. 1944): „*Povinné očkování proti spále od 1,5 roku do 40 let, 3x ve čtrnáctidenních intervalech, po dvou letech opakovat.*“ (9, s. 443)

Očkování proti záškrtu

Denní rozkaz č. 118 (6. 5. 1942): „*Děti do sedmi let, které neprodělaly záškrt a nebyly proti němu očkovány, budou povinně očkovány. Děti od 7 do 14 let se mohou k očkování hlásit dobrovolně. U malých dětí není na očkování žádná reakce.*“ (9, s. 151)

Sdělení židovské samosprávy 17 (3. 6. 1944): „*Povinné očkování proti záškrtu od 3 do 18 let, 2x ve čtyřtýdenních intervalech, opakování po roce.*“ (9, s. 443)

Očkování proti tyfu

Denní rozkaz č. 290 (19. 2. 1943): „*Ve všech zdravotnických jednotkách se po dva dny provádí očkování proti tyfu. Všichni*

Plynovací prostředky	Počet ml
Cyklon B	500 408
Ventox	123 233
Trítex	2330
Kysličník siřičitý	231 040
Akantex	3526
Celkem	860 537

Celkový prostorový obsah domů a kasáren terezínského tábora asi 1 milion ml.
Zdroj: J. Pick, R. Polák, J. Pacovský: Terezín očima hygienika, s. 165.

Tab. 1 Plynování jednotlivých místností a budov 1942 až červen 1944 v koncentračním táboře Terezín

obyvatelé ghetta ve věku do 65 let jsou povinni se dostavit do příslušné ambulance.“ (9, s. 300)

Denní rozkaz č. 292, 296, 309, 341 (24. 2. 1943; 7. 3. 1943; 13. 7. 1943): „Dne 1. 3. 1943 proběhne v celém ghettu kontrola očkování. Do té doby musí mít všichni obyvatelé do 65 let očkovací průkaz s potvrzením o očkování proti tyfu a spále. Očkování musí být opakováno 3x, jinak ztrácí účinnost.“ (9, s. 302, 305, 317, 350)

Sdělení židovské samosprávy 17 (3. 6. 1944): „Povinné očkování proti tyfu od 3 do 65 let, 3x v 7denních intervalech, po šesti měsících opakovat.“ (9, s. 443)

Očkování proti neštovicím

Denní rozkaz č. 353 (24. 8. 1943): „Ochranné očkování proti neštovicím. Dospělí i děti, kterým uplynula dlouhá doba od očkování, se mohou dobrovolně nechat přeočkovat proti neštovicím.“ (9, s. 362)

Sdělení židovské samosprávy 17 (3. 6. 1944): „Povinné očkování proti neštovicím ve dnech 11. a 12. 6. je povinné pro ročníky 1932 až 1943. Všechny děti se musí dostavit k očkování čistě umyté a oblečené do čistých šatů.“ (9, s. 443)

Sdělení židovské samosprávy 56 (27. 12. 1944): „Každé pondělí a čtvrtek od 17 do 19 hod. pokračuje očkování proti nakažlivým nemocem a neštovicím. Kdo proti nim nebyl očkován déle než 6 let a děti, které ještě nebyly vůbec očkovány, se mají dostavit. Opatrujte své očkovací průkazy, chraňte je před ztrátou.“ (9, s. 479)

Hovoříme-li o očkování, je nutné zmínit i očkovací vakcíny, které byly v ghettu k dispozici. Zejména proti skvrnitému tyfu to byla vakcína Weiglova, Coxova, Durrand-Giroudova a Majejského. Zejména ta poslední z uvedených patřila mezi nejúčinnější (14).

Profesor Rudolf Stefan Weigl vyrobil první účinnou tyfovou vakcínu v institutu Lwow v Polsku. Vakcínu proti skvrnitému tyfu vynalezl při experimentování s vešmi, které choval ve speciálních krabičkách a v nich je infikoval bakterií *Rickettsia prowazekii*, jež způsobuje skvrnitý tyfus. Potom z těchto vši vyextrahoval vnitřnosti, které pak rozdrtil do kaše, což byla samotná vakcína. Díky Weiglovým kontaktům byla vakcína rozšířena do židovských ghatt nejen v Polsku (15, 16).

V roce 1937 vyrobil Herald R. Cox vakcínu, která přestože nebyla stoprocentně úspěšná, snížila u mnoha postižených skvrnitým tyfem prudkost choroby. Coxova vakcína

vznikla na základě kultivace rickettsie v žlutku slepičích vajec. Během příštích několika let byl vyroben účinný insekticid DDT (Neocid), vynález firmy J. R. Geigy v Basileji. Koncem 40. let 20. století se začala proti rickettsii vyvolávající skvrnitý tyfus používat s úspěchem širokospektrá antibiotika (15, 16).

Durrand-Giroudova vakcína byla vyráběna z plic králíků a psů v Pasteur Institute v Paříži (16).

Většina těchto vakcín a jejich modifikací byla testována na vězních koncentračních táborech v Buchenwaldu. Úmrtnost po očkování či neúčinnost byla často připisována tomu, že některé vakcíny byly úmyslně naředené (15, 16).

Vzhledem k celkovému nedostatku zdravotnického materiálu v Terezíně lze předpokládat, že i množství vakcín bylo nedostatečné. Důraz zde byl kladen na přesnou a přísnou evidenci. Vězni měli své očkovací průkazy (obr. 1).

3. Akce proti krysám a potkanům

Denní rozkaz č. 386 (3. 12. 1943): „Ve dnech od 10. do 17. 12. proběhne v Terezíně akce na vyhubení krys. Všichni musí tuto zdravotnickou akci podpořit. Starší budov a světnic musí pověřeným skupinám pomáhat. Z chleba a brambor budou položeny návnady ve formě malých kulíček, zabaleny v papíře nebo v plechovkách od paštik. Návnady jsou nebezpečné nejenom zvířatům, ale také lidem a nikdo se jich nesmí dotýkat. Po celou dobu akce se děti a domácí zvířata nesmí k návnadám přiblížit, psi musí nosit náhubky.“ (9, s. 386)

Sdělení židovské samosprávy 2 (15. 4. 1944): „Druhá akce v boji proti krysám proběhne v Terezíně a okolí ve dnech 24.–29. 4. 1944. Pracovníci odhmyzovací stanice položí ve všech domech krysí návnady.“ (9, s. 429)

4. Hygienická opatření

Denní rozkaz č. 225, 231 (1. 10. 1942, 9. 10. 1942, 20. 10. 1942): „S přicházejícím podzimem je nutno počítat s častějšími onemocněními zaživacího traktu. Aby se předešlo epidemiím, je nutné si umýt ruce před jídlem a po stolici. Pokud možno omezte podávání rukou!“ (9, s. 238, 243, 250)

Denní rozkaz č. 256 (22. 11. 1942): „Pod trestem je zakázáno hrabat se v odpadkových nádobách a popelnících. Je to v zájmu zdraví každého jedince.“ (9, s. 266)

Denní rozkaz č. 263 (9. 12. 1942): „Výzva k čistotě. Obyvatelé ghetta jsou vystaveni

různým zdravotním rizikům a musí se také sami chránit. Největším nebezpečím je tyfus a vši. Dodržováním několika jednoduchých hygienických pravidel lze mnohého dosáhnout. Tyfová infekce se skoro vždy šíří prostřednictvím špinavých rukou, je proto třeba mít čisté ruce, krátce ostříhané nehty, mýt si ruce před jídlem a po stolici. Pro potírání vši je třeba udržovat v čistotě tělo, oděv a bydlení. Denně se musí několikrát větrat, nesmí se spát v šatech. Vlastní pohodlnost nemá bránit dodržování hygienických předpisů. Znovu se upozorňuje, že plivání a odhazování odpadků na ulicích, dvorech a chodbách se přísně zakazuje.“ (9, s. 273)

Denní rozkaz č. 285 (9. 2. 1943): „Tyfus. Upozornění na tyfovou epidemii v ghettu. Připomíná se, že tyfus je infekční onemocnění, které se roznáší především kontaktem s močí a stolicí nemocných. Je nutné dodržovat základní pravidla: po použití klozetu a před jídlem si vždy umýt ruce; nádoby a přebory mýt jen v pitné vodě; dodržovat čistotu na chodbech; uposlechnout pokynů služby na chodbech k umývání rukou a dezinfekci; všichni budou proti tyfu očkováni; nepodávejte ruce k pozdravu. Osoby, které prodělaly tyfus, se dostaví do kanceláře úředního lékaře v Q619 v době od 9 do 12 a od 14 do 17 hodin.“ (9, s. 295)

Denní rozkaz č. 336 (26. 6. 1943): „Obyvatelé ghetta se opětovně žádají, aby dbali na dodržování všech předpisů týkajících se pořádku a čistoty.“ (9, s. 346)

Denní rozkaz č. 347 (30. 7. 1943): „Důrazným zásahem se zavšivení ghetta omezilo na minimum. Prohlídky kvůli zavšivení budou i nadále probíhat. Tyto lékařské kontroly jsou povinné, kdo se nepodřídí, bude potrestán.“ (9, s. 356)

Sdělení židovské samosprávy 18 (8. 6. 1944): „Chraňte se před onemocněním. V letních měsících je zvýšené nebezpečí onemocnění tyfem a průjmami. Syrová zelenina se musí před použitím umýt v pitné vodě. Pečlivě si myjte ruce před jídlem a po klozetu. Čistota – nejvyšší příkaz!“ (9, s. 444)

Epidemie skvrnitého tyfu na konci války

Na konci války propukla v Terezíně epidemie skvrnitého tyfu. Hlavním zdrojem nákazy v městě Terezíně byli zubožení a zavšivení vězni, kteří přijížděli evakuačními transporty z uzavíraných koncentračních táborů (po 20. dubnu 1945). V Terezíně přibýlo 13 000 vězňů. Byli ve zbídačelém stavu, na smrt hladoví, zavšivení a nakažení řadou infekčních chorob, zvláště skvrnitým

tyfem. Druhým zdrojem skvrnitého tyfu byla epidemie, která se rozšířila z Malé pevnosti. Zdrojem nákazy skvrnitým tyfem může být nemocná osoba nebo za zvláštních okolností osoba, která skvrnitý tyfus prožila. Typickým jevem u vyčerpaných osob nakažených skvrnitým tyfem jsou netypické příznaky, což může vést k tomu, že onemocnění nemusí být správně diagnostikováno a nemocný může být zdrojem pro ostatní osoby (3, 8).

Na nátlak lékařů z řad vězňů bylo 1. května 1945 propuštěno asi 220 vězňů s tuberkulózou plic. V této skupině byli i členové vězeňské samosprávy, kteří předali informace o tragické situaci v Terezíně a zajišťovali pomoc (3, 8).

Nejrozsáhlejší pomoc vznikla v Praze, kde byly spontánně na různých místech organizovány pomocné akce pro Malou pevnost. Dne 2. května 1945 přijel do města zástupce Mezinárodního výboru Červeného kříže Paul Dunant a převzal Terezín pod ochranu. V Praze svolal epidemiolog MUDr. Karel Raška Českou pomocnou akci na pomoc terezínským vězňům. Akce byla organizována Lékařským domem, ale byla výsledkem spolupráce řady organizací (Československý červený kříž, Mezinárodní červený kříž, Český turista a další). Po výzvě v rozhlase přivázeli lidé materiál postupně z různých míst Čech. Pro Terezín byla vyhlášena i finanční sbírka (10, 12).

Část vězňů byla z drastických podmínek Malé pevnosti převezena do kasáren ghetta a do improvizovaných nemocnic do izolace po odvšivení. Pro velmi složitou situaci požádal hlavní organizátor ČPA dr. Raška o pomoc velení Rudé armády v Praze, které vyslalo do Terezína 5 armádních nemocnic s kapacitou 5000 lůžek, 53 lékařů a 340 zdravotníků. Za spolupráce lékařů vězňů,

českých a sovětských lékařů se podařilo oddělit zdravé vězně od nemocných a provést základní hygienická opatření, jako vykoupaní, dekontaminaci oblečení a odvšivení osob, což je nejdůležitější faktor pro zamezení šíření skvrnitého tyfu (12, 3).

V období od 21. 4. 1945 zemřelo v ghettu Terezín 1566 osob, z toho 502 na skvrnitý tyfus. Postupně, jak se pacienti uzdravovali, byly vypravovány repatriční transporty. V listopadu 1945 opouštějí Terezín poslední vězni. Při dobrovolném ošetřování vězňů již po ukončení války zemřelo 60 lékařů, ošetřovatelů a zdravotníků (3, 8, 13).

O nemocné vězně se starali čeští lékaři a zdravotníci, zdravotní služba z řad bývalých vězňů a asi 200 dobrovolníků ze širokého okolí, kteří se podíleli na likvidaci tyfové epidemie, jež si vyžádala ještě stovky obětí. Podle Laguse a Poláka (1964) 15 lékařů, 15 ošetřovatelek a 13 pomocníků odvšivovacích stanic z řad bývalých vězňů terezínského ghetta položilo své životy za záchranu spoluvězňů (3).

Do 21. srpna 1945 probíhala repatriace osvobozených vězňů, kteří se postupně rozjížděli do svých domovů ve 30 státech světa (3, 13). Situaci v Terezíně připomíná fotodokumentace (obr. 2, 3).

Závěr

Ghetto Terezín se zapsalo tučným písmem do historie druhé světové války tím, že se stalo ve většině případů přechodným místem na cestě ke smrti. Těžké životní podmínky vězňů zapříčinily vznik mnohých epidemií závažných nemocí, které v podmínkách ghetta nabývaly netradičních projevů. I v tak těžkých podmínkách se vězni snažili o řešení této situace pomocí povinného očkování a hygienických opatření.

Literatura:

1. Chládková L. Terezínské ghetto. Praha: V Ráji; 2005.
2. Kulíšková T. Malá pevnost Terezín. Praha: Naše vojsko; 1964.
3. Lagus K, Polák J. Město za mřížemi. Praha: Naše vojsko; 1964.
4. Švaříček R. Kvalitativní výzkum v pedagogických vědách. Praha: Portál; 2014.
5. Adler HG. Terezín 1941–1945. Tvář nuceného společenství. Díl I. – Dějiny. Brno: Barrister & Prncipal; 2006.
6. Adler HG. Terezín 1941–1945. Tvář nuceného společenství. Díl II. Brno: Barrister & Prncipal; 2006.
7. Adler HG. Terezín 1941–1945. Tvář nuceného společenství. Díl III. Brno: Barrister & Prncipal; 2006.
8. Pick J, Polák R, Pacovský J. Terezín očima hygienika. Zpráva z terezínského koncentračního tábora o boji proti hmyzu a skvrnitému tyfu. Praha: Lékařské knihkupectví a nakladatelství; 1947.
9. Denní rozkazy rady starších a sdělení židovské samosprávy, Terezín 1941–1945. Institut Terezínské iniciativy; Sefer; 2003.
10. Ritvo RA, Plotkin DM. Sisters in sorrow. Tamu: A&M University Press; 2000.
11. Brenner-Wonschicková H. Děvčata z pokoje 28. Přátelství, naděje a přežití v Terezíně. Brno: Barrister & Prncipal; 2004.
12. Benešová M. Situace v Terezíně po skončení války. In: Kolektiv autorů. Terezínské listy. Sborník památníku Terezín. Praha: Památník Terezín; 1990. p. 7–29.
13. Lukeš A. Svatý týden v Terezíně. Praha: Naše vojsko; 2008.
14. Raška K. Epidemiologie. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství; 1954.
15. Dobson MJ. Nemoci: příběhy nejnebezpečnějších zabijáků historie. Praha: Slovart; 2009.
16. Baumslag N. Murderous Medicine: Nazi Doctors, Human Experimentation, and Typhus. Westport: Greenwood Publishing Group; 2005.

PhDr. Kateřina Čermáková, DiS.

Fakulta zdravotnických studií

Univerzita Pardubice

Průmyslová 395

532 10 Pardubice

e-mail: katerina.cermakova@upce.cz

tel. +420 733 380 179

Cirkulace reasortant virů ptačí chřipky ve světě – 2014/2015

Circulation of reassortants avian influenza viruses in the world – 2014/2015

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(3):149–152

Epidemiologicky nejzávažnější viry ptačí chřipky A H5N1 a A H7N9 v posledních třech letech cirkulují v jihovýchodní Asii, především v centrální a východní oblasti Číny. Ptačí virus A H7N9 cirkuluje u drůbeže a je příčinou sporadické nemoci lidí ve východních provinciích Číny. Zdrojem nákazy A H7N9 je drůbež, u které infekce probíhá bez výrazné symptomatologie a epizootií. Lidé se obvykle nakazí na tržištích s drůbeží (6 provincií – Shenzhen, Guangdong aj.) (1, 7).

V druhé epidemické vlně humánních infekcí vyvolaných A H7N9 v roce 2014 byly zaznamenány i mírné nebo asymptomatické průběhy infekce. Tento poznatek byl verifikován stanovením specifických protilátek u souboru chovatelů drůbeže a pracovníků na tržištích. První soubor tvořilo 501 osob, u nichž byly odebrány vzorky krve v květnu a prokázány protilátky HIT testu u 7,2 % osob. U druhého souboru 375 osob odebraného v prosinci byly zaznamenány protilátky v 14,9 % souboru v titru 1 : 160.

Séropozitivita u sledovaných souborů proti subtypu A H5N1 v titrech vyšších než 1 : 160 byla v květnu i v prosinci zaznamenána u 0,8 % souboru (1, 2).

Výsledky sledování séroprevalence vedly v Číně ke zvýšené epidemiologické surveillance a důsledně kontrolovaným opatřením na tržištích drůbeže. Přetrvávající cirkulace v jihovýchodní Číně a vysoká sporadická nemocnost virem A H7N9 na přelomu roku 2013 a 2014 vedla WHO k doporučení postexpozici profylaxe u blízkých kontaktů osob s konfirmovanou infekcí a vysokým rizikem environmentální expozice (21, 34, 35).

V listopadu 2014 Čína hlásila WHO 441 humánních případů ptačí chřipky vyvolaných subtypem A H7N9 v 16 provinciích (nejvíce v provinciích Guangdong – 109 případů, Jiangsu – 57 případů). Veterinární služba ve spolupráci s WHO potvrdila nutný monitoring dalšího epidemiologického vývoje (7).

V lednu 2015 CDC vydává další směrnici pro antivirovou profylaxi úzkých kontaktů případů s ptačí chřipkou A H7N9. **Doposud není efektivní vakcína k použití, virus vyvolává těžké formy infekce s vysokou specifickou smrtností, nelze vyloučit ani nízké procento šíření ptačí chřipky z člověka na člověka (rodinné kontakty)** (21, 22, 34, 35).

V lednu 2015 Čína hlásí WHO 457 humánních případů ptačí chřipky vyvolaných subtypem A H7N9. Další narůstání humánních případů infekcí vyvolaných A H7N9 v Číně připomíná možné pre-pandemické období šíření subtypu. **V dubnu 2015 čínská vláda v rámci přípravy pandemického plánu proti ptačí chřipce A H7N9 vyhláší v Číně „Status alert“** (46).

U izolovaných ptačích virů A H9N2 při epizootiích vyvolaných v chovech drůbeže byla při genetické analýze prokázána přítomnost 6 nových „reasortantních vnitřních genů“. Zatím nebylo blíže objasněno, jak prevalence a evoluce těchto genů A H9N2 ovlivní vývoj nového subtypu viru A H7N9 (21, 22).

Při epidemiologické surveillance subtypů ptačí chřipky v posledních 10 letech byla zaznamenána simultánní cirkulace řady subtypů A H9N2 a genotypu G57, což vedlo ke zvýšení antigenicity a adaptability viru. Tento vývoj byl zaznamenán při epizootiích v Číně v letech 2010 až 2013. Následně subtyp A H7N9 vyvolal onemocnění u lidí a získal všechny interní geny nového subtypu.

V období listopad 2014 až leden 2015 CDC a WHO byla hlášena cirkulace LPAI A H7 u drůbeže ve Velké Británii (Southampton, Upham) a HPAI A H5N1 v Holandsku a Německu v domácích chovech kachen (utraceno 6000 kusů, poslední velké epizootie zde proběhly v roce 2008). ECDC hodnotí tuto průběžnou cirkulaci ptačích virů jako nízké riziko (6, 13, 14, 18).

Od prosince 2014 do začátku února 2015 bylo diagnostikováno ve východních provinciích Číny 83 případů ptačí chřipky AH7N9 a celkový počet humánních případů koncem února 2015 překročil 576 případů (21, 22).

Cirkulace ptačího viru A H5N1 (2014/2015)

V listopadu 2014 až únoru 2015 probíhaly rozsáhlé epizootie drůbeže HPAI A H5 v Egyptě a na chovných farmách v Nigérii (23, 26).

V Egyptě cirkuluje virus A H5N1 u drůbeže od roku 2006. K významnému nárůstu počtu humánních případů došlo v roce 2014, a to v lokalitách předchozích výskytů epizootií. Začátkem roku 2015 došlo k narůstání počtu epizod drůbeže a v souvislosti s tím i humánních případů. Od listopadu 2014 do 10. dubna 2015 Egypt hlásil celkem 134 humánních případů ptačí chřipky vyvolaných A H5N1, z toho 38 případů úmrtí. CFR hlášený v roce 2015 dosahuje 28 %. Podle údajů WHO od roku 2003 do konce ledna 2015 bylo celosvětově konfirmováno 718 humánních případů A H5N1 a z toho 413 případů úmrtí v 15 zemích světa (37, 41, 47).

Izolované kmeny A H5N1 vykazují dvě nové mutace, které jsou spojovány s vyšší adaptací na savce (FAO). Byla provedena studie genetické sekvence 52 izolátů od drůbeže. Genetické změny byly prokázány i u izolátů od lidí. U nemocných osob s velmi úzkými kontakty s drůbeží nebyl prokázán přenos z člověka na člověka.

Genetici prokázali průběžný vývoj hemaglutininového H5 genu, který byl přiřazen do cladu 2.2.1 jako v předchozích letech. Dále identifikovali 2 fixní mutace a kombinace „delta-129 a I151T“ a „T156A“. Jejich přítomnost vyvolává ztrátu glykolizace na vazebném místě receptoru. Obě mutace potencují vazbu viru na 2-6 receptor kyseliny sialové na savčí buňky (47).

Koncem února 2015 byl zaznamenán zvýšený záchyt HPAI A H5N1 u uhynulých divokých ptáků v USA a v Kanadě. Izolované kmeny byly po bližší genetické analýze definovány jako nový „euroasijský clade 2.3.4.4“. Nový euroasijský clade viru A H5N8 se v průběhu roku 2014 rozšířil do pacifické cesty tažných ptáků. Tato skutečnost umožnila nový reasortment se severoamerickými liniemi viru A (A H5N2 a A H5N8).

Nová reasortanta euroasijské linie (EA) a severoamerické linie (AM) A H5N1 vytvořila nový clade 2.3.4.4, který byl izolován od amerických „green-winged teal“ (zelenokřídlé divoké kachny) ve státě Washington. Tato reasortanta subtypu A H5N1 je zcela odlišná od dosavadních cirkulujících kmenů v Asii.

Euroasijská linie genu (PB2, H5, NP, MP) vykazuje více než 99 % identity se subtypem A/Gyrfalcon/WA/41088/2014 H5N8. Severoamerická linie genu (PB1) vykazuje 98 % identity s kmenem A/Northernpintail/Washington/40964/2014 H5N2, PA, N1, NS of North American LPAI linie divokých ptáků.

Vazebné místo HA je kompatibilní s HPAI kmeny. NOVÝ EA/AM A H5N1 reasortantní virus nebyl prozatím izolován v komerčních chovech drůbeže v Severní Americe (33).

Další oblasti cirkulace HPAI H5 virů:

- Cirkulace viru A H5N6 září – říjen 2014 – epizootie ve východní Asii (4, 5).
- Cirkulace a epizootie A H5N1 a A H7N9 v Číně a Vietnamu (4, 5).
- Cirkulace A H5N2 v Německu a zemích EU – listopad 2014.
- Cirkulace HPAI A H5N8 v Holandsku – listopad 2014 – utracení 50 000 kusů drůbeže – standardní preventivní opatření. Holandsko, Německo, Velká Británie – cirkulace A H5N8 a A H5N1 – rozsáhlá cirkulace subtypu, který devastoval chovy v jižní Koreji (10, 11, 12).
- Cirkulace A H5N3 Německo (Bádensko-Württembersko) – prosinec 2014 – epizootie drůbeže (14).
- Prosinec 2014 – Kanada: epizootie drůbeže HPAI A H5N2 (Vancouver a farmy ve Fraser Valley). Preventivní opatření: utracení drůbeže – postiženy farmy krocanů, vysoká mortalita v chovech, 11 000 kusů utraceno (15).
- Na přelomu roku 2014/2015 byly zaznamenány epizootie A H5N8 v Itálii v chovech krocanů.
- Cirkulace HPAI A H5N2 v Kanadě u nekomerčních chovů kachen, kuřat a krocanů.

- Ke konci roku 2014 byly také zaznamenány epizootie u drůbeže ve Vietnamu vyvolané A H5N6 a epizootie A H5N2 na farmách hus na Tchaj-wanu – izolované kmeny shodné s genetickým profilem izolátů viru z Jižní Koreje. Postižené chovy utraceny. Cirkulující subtyp A H5N3 je novou reasortantou A H5N2 s H5 hemaglutininem v jihovýchodní Asii (17, 25).
- Epizootie A H5N2 v USA (Washington) – izolované kmeny vykazovaly genetickou shodu s kmeny izolovanými od divokých kachen v Kanadě. Zavedena účinná protiepidemická opatření, zákaz převozu drůbeže a preventivní opatření (23, 24).

Diskuse

U izolovaných ptačích virů v listopadu 2014 a na přelomu roku 2014/2015 byly prokázány mutace, které vedou ke zvýšení pravděpodobnosti přenosu viru na lidi a zvyšují vnímavost k viru. Pracovní tým hongkongské univerzity prokázal genetickou adaptaci markeru označeného jako 526R v enzymu PB2. Marker 526R obsahují cirkulující chřipkové viry A H5N1, A H7N9 i sezonní virus A H3N2, který umožňuje zvýšenou replikaci v savčích i lidských buňkách. Přítomnost markeru 526R je u humánních případů spojena se zvýšenou virulencí viru A H3N2. Od roku 1968 cirkuluje více než 200 subtypů ptačích chřipky, ale jen limitující počet má schopnost přenosu infekce na lidi, a to kvůli prolomení bariérového mechanismu hostitele (12).

Tým hongkongských autorů v průběhu 2leté studie prokázal v genech reasortant změny, které umožňují „cross species transmissions“. Publikováno 20. 11. 2014 v Nature (Wenson Song, et al. The K526R substitution in viral protein PB2 enhances the effects of E-627K in influenza virus replication. Nature communication 16,5 article number 5509/I.doi:10/1038/w Nature.com/2014/141120/incommusG509/abs (12)).

Recentní detekce a izolace HPAI A H5N8 ve východní Evropě a Asii, A H5N8 a A H5N2 v Severní Americe a A H5N6 v jihovýchodní Asii vedla k upřesnění nomenklatury cladu hemaglutininu H5 viru (WHO, OIE, FAO) (27).

V lednu 2015 byla publikována globální evoluce hemaglutininového genu ptačích chřipky H5, který je označován jako nový clade 2.3.4.4. Tento clade vykazuje

rozsáhlou geografickou distribuci ve světě. Cirkuluje v Asii, Evropě a Severní Americe.

Taxonomická nomenklatura byla naposledy upřesňována u cirkulujících subtypů v prosinci 2012. Detailní fylogenetická analýza H5 sekvenční hemaglutininu prokázala extenzivní divergenci, která vyvolala nutnost inovace nomenklatury nových evolučních změn viru – HPAI H5 (H5N1, H5N2, H5N5, H5N6, H5N8) subtypu viru v clusteru této HA skupiny (4, 5, 27, 33).

Surveillance HPAI virů v EU

V listopadu a prosinci 2014 proběhlo v EU 9 epizootií drůbeže vyvolaných subtypy A H5N1 a A H5N8. Kmeny byly izolovány od drůbeže a divokých ptáků. Zdrojem nákazy byli stěhovaví ptáci nesoucí gen A H5N1 rodičovského viru. Ve střední Evropě proběhly největší epizootie drůbeže (A H5N1) v letech 2006 až 2010 (10, 11, 12).

Do Evropy se viry šíří divokými ptáky z východní Asie cestou přímých i nepřímých kontaktů s drůbeží. Genetické vyšetření evropských izolátů A H5N8 od drůbeže vykazuje shodu s izoláty od divokých ptáků. Evropské velkochovy drůbeže jsou chovány v in-door prostředí a mají dobrou bariérovou ochranu.

Současný výskyt A H5N8 v zemích EU připomíná introdukcí A H5N1 viru před deseti lety. Doposud nejsou zcela objasněny všechny mechanismy přenosu viru do EU na in-door chovy drůbeže. Experti soudí, že virus vyžaduje zvýšenou epidemiologickou surveillance a pozornost (16, 17, 18).

Závěry

Současnou globální situací ptačích chřipky charakterizuje řada trendů vyžadujících průběžný monitoring:

- trend narůstající cirkulace reasortant ptačích chřipkových virů se simultánní cirkulací a výměnou genetického materiálu,
- kontinuální nárůst humánních případů ptačích chřipky v Číně vyvolaných reasortantou A H7N9. Vysoký evoluční potenciál subtypů A H7N9 byl potvrzen v první vlně humánních infekcí, kdy bylo zachyceno 26 cirkulujících genotypů a v roce 2015 již bylo identifikováno 48 cirkulujících genotypů,
- recentní alarmující počet narůstání humánních případů v Egyptě,
- změny cirkulujících sezonních humánních virů A H3N2 – prokázána nízká protektivita kmene v sezonní vakcíně v rozsahu 7–24 %.

Viry izolované od migrujících ptáků a domácí drůbeže

Rozsáhlá geografická distribuce a diverzita různých cirkulujících subtypů a nových reasantů u divokých ptáků i domácích drůbeže klade vysoké nároky na včasnou diagnostiku a genetickou analýzu. Trvalou pozornost vyžaduje sledování subtypů ptačích virů H5 a H7, u kterých v současné době probíhají velmi rychle vývojové mutace. Od začátku roku 2014 WHO, OIE a FAO zaznamenaly celkem 41 rozsáhlých epizootií vyvolaných subtypy H5 a H7 ve 20 zemích Afriky, Ameriky, Asie, Austrálie, Evropy a středního Východu.

Detekce HPAI virů ptačí chřipky u divokých ptáků signalizuje nutnost věnovat pozornost přenosu viru na drůbeží farmy. Migrující vodní ptáci jsou imunní k danému cirkulujícímu subtypu, ale slouží jako zdroj přenosu virů do nových oblastí přes Sibiř do delty Dunaje a do Afriky a přes Aljašku do Severní Ameriky.

Subtyp A H7N9

V epidemiologii humánních případů vyvolaných tímto subtypem se neobjevily oproti publikovaným údajům nové skutečnosti. Dosavadní průběh potvrzuje, že subtyp A H7N9 se nešíří „lehce“ z člověka na člověka, ale z drůbeže na člověka se přenáší efektivněji než subtyp A H5N1. U humánních případů však nelze vyloučit ani malý počet interhumánních rodinných přenosů.

Subtyp A H5

Ptačí viry H5 představují v současné době největší hrozbu pro člověka v řadě zemí s endemickým výskytem. Od konce roku 2003 až do konce ledna 2015 bylo konfirmováno 777 humánních případů infekcí hlášených WHO ze 16 zemí světa. Z těchto případů mělo 428 fatální průběh (CFR 55,1 %).

V posledních dvou letech A H5N1 překonal další vývoj v HA genu a byl nově detekován jako subtyp A H5N2, A H5N3, A H5N6, A H5N8, které v současné době cirkulují v různých částech světa. V Číně cirkuluje A H5N1, A H5N2, A H5N6, A H5N8. Současně kocirkulují u ptáků spolu se subtypem A H7N9 a A H9N2. Subtyp A H9N2 slouží jako důležitý donor interních genů pro A H5N1 a A H7N9 viry.

Prozatím je málo znám potenciál nových reasantů infikovat člověka. Například nová reasantanta HPAI A H5N6 byla poprvé zachycena na drůbežím trhu v březnu 2014

v Číně a v dubnu ve Vietnamu. Genetická studie ukázala, že virus A H5N6 je výsledkem výměny genů A H5N1 s viry A H6N6, které jsou rozšířené především v chovech kachen. V Číně byl poprvé zachycen humánní případ infekce vyvolaný subtypem A H5N6, který byl smrtelný.

Vysoká incidence průkazu humánních případů zachycených v Egyptě začala v listopadu 2014 a pokračuje v roce 2015. Od listopadu 2014 do 23. 2. 2015 bylo v Egyptě diagnostikováno a hlášeno WHO 108 humánních případů a 35 úmrtí.

Nízký protektivní efekt humánní vakcíny proti sezonní A chřipce

Počínaje únorem 2014 se antigenní vlastnosti sezonního A viru významně změnilly jak v Evropě, tak Severní Americe. Protektivní efekt sezonní vakcíny měl významně snížit riziko návštěv pacientů s chřipkou u lékaře ve všech věkových skupinách. Obvyklý protektivní efekt u sezonních vakcín je prokazován v rozsahu přibližně 40–60 %. V této sezoně byl však protektivní efekt sezonní vakcíny signifikantně nižší v důsledku nepředvídatelné evoluce sezonního chřipkového viru A H3N2, jehož změny jsou relativně vzácnější.

Literatura

1. WHO: Avian influenza A(H7N9) virus: Post-exposure antiviral chemoprophylaxis of close contacts of a patient with confirmed H7N9 virus infection and/or high risk poultry/environmental exposures. Available from: www.who.int/entity/influenza/humananimal. Accessed 17 January 2014
2. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (99): China, H7N9, antibody in poultry workers. ProMED-Mail 2014. Accessed 28 May 2014.
3. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (103): Egypt, H5N1. ProMED-Mail 2014. Accessed 26 June 2014.
4. ProMED mail post. Avian Influenza (73): Southeast Asia, HPAI H5N6, New strain, poultry, request for information. ProMED-Mail 2014. Accessed 22 September 2014.
5. ProMED mail post. Avian Influenza (74): South Korea (South Jeolla) HPAI H5N8, duck, reoccurrence, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 25 September 2014.
6. ProMED mail post. Avian Influenza (77): Germany (North Rhine-Westphalia), Poultry, LPAI H5N2, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 10 October 2014.
7. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (113): China (Jiangsu), H7N9 Severe illness. ProMED-Mail 2014. Accessed 3 November 2014.
8. ProMED mail post. Avian Influenza (87): Netherlands (Utrecht) Poultry, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 16 November 2014.
9. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (111): Indonesia (Jakarta), H5N1. ProMED-Mail 2014. Accessed 30 October 2014.

10. ProMED mail post. Avian Influenza (89): UK (England), Domestic duck, PHAI H5, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 17 November 2014.

11. ProMED mail post. Avian Influenza (91): Netherlands (Second case suspected) UK (England) Update, Request for information. ProMED-Mail 2014. Accessed 19 November 2014.

12. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (119): Mutation in PB2 protein favoring adaptation to human hosts. ProMED-Mail 2014. Accessed 21 November 2014.

13. ProMED mail post. Avian Influenza (100): Netherlands, HPAI H5, Migratory birds, Request for information. ProMED-Mail 2014. Accessed 2 December 2014.

14. ProMED mail post. Avian Influenza (99): Germany (Baden-Württemberg) Poultry, LPAI, H5N3, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 3 December 2014.

15. ProMED mail post. Avian Influenza (102): Canada (British Columbia) HPAI H5N2, Poultry. ProMED-Mail 2014. Accessed 4 December 2014.

16. ProMED mail post. Avian Influenza (108): USA (Washington State) H5N2, H5N8, Wild birds. ProMED-Mail 2014. Accessed 16 December 2014.

17. ProMED mail post. Avian Influenza (106): Italy (Vento) Poultry, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 16 December 2014.

18. ProMED mail post. Avian Influenza (117): Europe, HPAI H5N8 a H5N1, Routes of spread. ProMED-Mail 2014. Accessed 18 December 2014.

19. ProMED mail post. Avian Influenza (120): Canada (British Columbia) HPAI, Poultry. ProMED-Mail 2014. Accessed 23 December 2014.

20. ProMED mail post. Avian Influenza (119): Viet Nam, HPAI H5N1 and H5N6, Spread. ProMED-Mail 2014. Accessed 26 December 2014.

21. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (05): China (Shenzhen, Guangdong), H7N9. ProMED-Mail 2015. Accessed 6 January 2015.

22. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (07): China (Guangdong), H7N9. ProMED-Mail 2015. Accessed 6 January 2015.

23. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (08): Egypt, H5N1, Mutations. ProMED-Mail 2015. Accessed 7 January 2015.

24. ProMED mail post. Avian Influenza (02): (Washington) HPAI H5N2, Backyard flock. ProMED-Mail 2015. Accessed 7 January 2015.

25. ProMED mail post. Avian Influenza (04): Taiwan (Yunlin, Pingtung), Poultry, HPAI H5N2, New, Request for information. ProMED-Mail 2015. Accessed 11 January 2015.

26. ProMED mail post. Avian Influenza (14): Nigeria (kano) Poultry, HPAI H5, Spread, Request for information. ProMED-Mail 2015. Accessed 17 January 2015.

27. ProMED mail post. Avian Influenza (06): Global H5 evolution, new clade 2.3.4.4, WHO/OIE/FAO. ProMED-Mail 2015. Accessed 13 January 2015.

28. ProMED mail post. Avian Influenza (11): Taiwan (Pingtung, Kaohsiung) Poultry, HPAI H5N3, OIE. ProMED-Mail 2015. Accessed 16 January 2015.

29. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (15): WHO Update, China (Guangdong), H7N9. ProMED-Mail 2015. Accessed 19 January 2015.

30. ProMED mail post. Avian Influenza (13): Taiwan, Poultry, HPAI H5N2, H5N3, H5N8, Spread, OIE. ProMED-Mail 2015. Accessed 18 January 2015.

31. ProMED mail post. Avian Influenza (16): USA (Washington, Idaho) HPAI H5N2. ProMED-Mail 2015. Accessed 19 January 2015.

32. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (27): China (Shanghai) H7N9, Medical worker death. ProMED-Mail 2015. Accessed 20 January 2015.
33. ProMED mail post. Avian Influenza (17): USA (Washington) Wild duck, HPAI H5N1, OIE. ProMED-Mail 2015. Accessed 20 January 2015.
34. CDC. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis of Close Contacts of Persons with Avian Influenza A (H7N9) Virus Infection. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-exposed-persons.htm>
35. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (31): China (Guangdong) H7N9, CDC Interim Guidance. ProMED-Mail 2015. Accessed 20 January 2015.
36. ProMED mail post. Avian Influenza (35): UK (England) Poultry, LPAI H7, OIE. ProMED-Mail 2015. Accessed 3 February 2015.
37. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (39): Egypt H5N1, New cases. ProMED-Mail 2015. Accessed 8 February 2015.
38. ProMED mail post. Avian Influenza (38): USA (Idaho). ProMED-Mail 2015. Accessed 9 February 2015.
39. ProMED mail post. Avian Influenza (07): Global, Interaction with human viruses. ProMED-Mail 2015. Accessed 9 February 2015.
40. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (47): China (Guangdong) H7N9. ProMED-Mail 2015. Accessed 15 February 2015.
41. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (46): Egypt (Fayoum, Assiut), H5N1. ProMED-Mail 2015. Accessed 15 February 2015.
42. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (69): China H7N9. ProMED-Mail 2015. Accessed 11 March 2015.
43. ProMED mail post. Avian Influenza (51): Netherlands (Gelderland) Poultry, LPAI H7N7, OIE. ProMED-Mail 2015. Accessed 13 March 2015.
44. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (72): China H10N8, H6N1. ProMED-Mail 2015. Accessed 12 March 2015.
45. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (73): Egypt, H5N1 cases. ProMED-Mail 2015. Accessed 16 March 2015.
46. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (87): China (Zhejiang) H7N9 (Hong Kong) Alert Status. ProMED-Mail 2015. Accessed 8 April 2015.
47. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (92): ECDC Update, H5N1 genetics. ProMED-Mail 2015. Accessed 10 April 2015.

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: splino@pmfhk.cz

Novinky ve vakcinologii

News in vaccinology

doc. RNDr. Vanda Boštíková¹, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D.², prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové,²Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(3):153–155

Očkování proti lidským papilomavírům (HPV)

Vakcíny proti HPV snižují riziko rozvoje rakoviny pochvy a zevních rodidel a rozvoj všech stupňů předrakovinových změn děložního hrdla. Jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální. Injekce se aplikuje do ramenního svalu. Nejlepších výsledků a současně nejvyšší spolehlivosti je dosaženo u žen a dívek, které se ještě s HPV infekcí nesetkaly. Každá žena, která byla očkována, má výrazně snížené riziko vzniku rakoviny děložního hrdla, přesto se u ní rakovina může objevit, protože vakcína nechrání proti všem rizikovým typům HPV. Je tedy nutné, aby i očkována žena dále docházela na pravidelné gynekologické preventivní kontroly. Kombinace očkování a pravidelných kontrol je nejspolehlivější metodou k prevenci rakoviny děložního hrdla.

V ideálním případě by mělo být provedeno očkování ještě před započatím pohlavního života, nicméně očkování je prospěšné i pro sexuálně aktivní ženy, které ještě nebyly nakaženy žádným z typů HPV virů obsažených ve vakcíně a částečný prospěch z očkování mohou mít i ženy, které již byly nakaženy některým z typů HPV virů obsažených ve vakcíně. Tyto ženy pak získají imunitu proti zbylým typům HPV virů. Neexistuje ale žádný v klinické praxi použitelný test, který by odhalil, zdali žena byla nakažena pouze jedním, nebo všemi typy HPV virů, které jsou ve vakcíně obsaženy.

Očkování chlapců a mužů

V první polovině května letošního roku vyšel článek autorů *Bogaards a spol.* v časopise BMJ (1) informující o výhodách vakcinace proti HPV pro mužskou populaci. Jedná se o výsledky

HPV
also known as Human Papillomavirus

As parents, you do everything you can to protect your children's health for now and for the future. Today, there is a strong weapon to prevent several types of cancer in our kids: the HPV vaccine.

HPV and Cancer

HPV is short for Human Papillomavirus, a common virus. In the United States each year, there are about 17,500 women and 9,300 men affected by HPV-related cancers. Many of these cancers **could be prevented with vaccination.** In both women and men, HPV can cause anal cancer and mouth/throat (oropharyngeal) cancer. It can also cause cancers of the cervix, vulva and vagina in women; and cancer of the penis in men.

For women, screening is available to detect most cases of cervical cancer with a Pap smear. Unfortunately, there is no routine screening for other HPV-related cancers for women or men, and these cancers can cause pain, suffering, or even death. **That is why a vaccine that prevents most of these types of cancers is so important.**

More about HPV

HPV is a virus passed from one person to another during skin-to-skin sexual contact, including vaginal, oral, and anal sex. HPV is most common in people in their late teens and early 20s. Almost all sexually active people will get HPV at some time in their lives, though most will never even know it.

Most of the time, the body naturally fights off HPV, before HPV causes any health problems. But in some cases, the body does not fight off HPV, and HPV can cause health problems, like cancer and genital warts. Genital warts are not a life-threatening disease, but they can cause emotional stress, and their treatment can be very uncomfortable. About 1 in 100 sexually active adults in the United States have genital warts at any given time.

DISEASES and the VACCINES THAT PREVENT THEM
Updated June 2014

HPV vaccination is recommended for preteen girls and boys at age 11 or 12 years

HPV vaccine is also recommended for girls ages 13 through 26 years and for boys ages 13 through 21 years, who have not yet been vaccinated. So if your son or daughter hasn't started or finished the HPV vaccine series—**it's not too late!** Talk to their doctor about getting it for them now.

Two vaccines—Cervarix and Gardasil—are available to prevent the HPV types that cause most cervical cancers and anal cancers. One of the HPV vaccines, Gardasil, also prevents vulvar and vaginal cancers in women and genital warts in both women and men. Only Gardasil has been tested and licensed for use in males. Both vaccines are given in a series of 3 shots over 6 months. The best way to remember to get your child all three shots is to make an appointment for the second and third shot before you leave the doctor's office after the first shot.

Is the HPV vaccine safe?

Yes. Both HPV vaccines were studied in tens of thousands of people around the world. More than 57 million doses have been distributed to date, and there have been no serious safety concerns. Vaccine safety continues to be monitored by CDC and the Food and Drug Administration (FDA).

These studies continue to show that HPV vaccines are safe.

The most common side effects reported are mild. They include: pain where the shot was given (usually the arm), fever, dizziness, and nausea. ▶



Why does my child need this now?

HPV vaccines offer the best protection to girls and boys who receive all three vaccine doses and have time to develop an immune response **before** they begin sexual activity with another person. This is not to say that your preteen is ready to have sex. In fact, it's just the opposite—it's important to get your child protected before you or your child have to think about this issue. The immune response to this vaccine is better in preteens, and this could mean better protection for your child. ❖

DISTRIBUTED BY:



AUG 2014

Obr. 1a Leták CDC o dostupném očkování proti HPV (6)

You may have heard that some kids faint when they get vaccinated. Fainting is common with preteens and teens for many medical procedures, not just the HPV shot. Be sure that your child eats something before going to get the vaccine. It's a good idea to have your child sit or lay down while getting any vaccine, and for 15 minutes afterwards, to prevent fainting and any injuries that could happen from fainting.

The HPV vaccine can safely be given at the same time as the other recommended vaccines, including the Tdap, meningococcal, and influenza vaccines. Learn more about all of the recommended preteen vaccines at www.cdc.gov/vaccines/teens

Help paying for vaccines

The Vaccines for Children (VFC) program provides vaccines for children ages 19 years and younger who are under-insured, not insured, Medicaid-eligible, or American Indian/Alaska Native. Learn more about the VFC program at www.cdc.gov/Features/VFCprogram/

Whether you have insurance, or your child is VFC-eligible, some doctors' offices may also charge a fee to give the vaccines. ■

Jacquelyn's story: "I was healthy—and got cervical cancer."

When I was in my late 20's and early 30's, in the years before my daughter was born, I had some abnormal Pap smears and had to have further testing. I was told I had the kind of HPV that can cause cancer and mild dysplasia.

For three more years, I had normal tests. But when I got my first Pap test after my son was born, they told me I needed a biopsy. The results came back as cancer, and my doctor sent me to an oncologist. Fortunately, the cancer was at an early stage. My lymph nodes were clear, and I didn't need radiation. But I did need to have a total hysterectomy.

My husband and I have been together for 15 years, and we were planning to have more children. We are so grateful for our two wonderful children, but we were hoping for more—which is not going to happen now.

The bottom line is they caught the cancer early, but the complications continue to impact my life and my family. For the next few years, I have to get pelvic exams and Pap smears every few months, the doctors measure tumor markers, and I have to have regular x-rays and ultrasounds, just in case. I have so many medical appointments that are taking time away from my family, my friends, and my job.

Worse, every time the phone rings, and I know it's my oncologist calling. I hold my breath until I get the results. I'm hopeful I can live a full and healthy life, but cancer is always in the back of my mind.

In a short period of time, I went from being healthy and planning more children to all of a sudden having a radical hysterectomy and trying to make sure I don't have cancer again. It's kind of overwhelming. And I am one of the lucky ones!

Ultimately I need to make sure I'm healthy and there for my children. I want to be around to see their children grow up.

I will do everything to keep my son and daughter from going through this. I will get them both the HPV vaccine as soon as they turn 11. I tell everyone—my friends, my family—to get their children the HPV vaccine series to protect them from this kind of cancer. ♡



What about boys?

One HPV vaccine—Gardasil—is for boys too! This vaccine can help prevent boys from getting infected with the types of HPV that can cause cancers of the mouth/throat, penis and anus. The vaccine can also help prevent genital warts. HPV vaccination of males is also likely to benefit females by reducing the spread of HPV viruses.

Learn more about HPV and HPV vaccine at www.cdc.gov/hpv

For more information about the vaccines recommended for preteens and teens:

800-CDC-INFO (800-232-4636)
<http://www.cdc.gov/vaccines/teens>

AUG 2014

Obr. 1b Leták CDC o dostupném očkování proti HPV (6)

studie prováděné v Holandsku, ukazující na nepřímý benefit mužů z očkování proti HPV u žen. Studie ukazuje, že očkování je účinné v prevenci určitých nádorů a výskytu genitálních bradavic u mužů, obdobně jako u žen, a doporučuje vakcinační kampaň zaměřovanou na ženy rozšířit o muže.

V tuto chvíli dané očkování u mužů doporučuje jen minimum zemí – Rakousko, Austrálie, dvě provincie Kanady a USA (2).

Johannese Bogaard a jeho kolegové z VU University Medical Centre v Amsterdamu vyhodnotili data z národního registru nádorů a epidemiologické studie dopadu nádorů asociovaných s viry pro skupinu heterosexuálních mužů a mužů majících sex s muži (MSM, men who have sex with men). Autoři poukazují na fakt, že očkování muži jsou fakticky chráněni proti neočkovaným ženám. Zrovna tak, pokud bychom očkovali

výhradně ženy, zůstává zde plně nechráněna skupina MSM, kde obzvláště teenageři jsou vystaveni vysokému riziku HPV infekce (3, 4).

Tuto ideu podporují i americká data CDC v Atlantě, která ukazují, že přibližně třetina z celkového ročního počtu 27 000 nových nádorů vyvolaných HPV je diagnostikována mužům. Jedná se hlavně o nádory krku, jazyka, tonzil, penisu, rekta. Odhaduje se, že více než polovina amerického obyvatelstva se během svého života setká s HPV infekcí. Většina infekcí odezní během roku až dvou, nicméně některé přetrvávají a mohou neléčené nabýt nádorového charakteru. V tuto chvíli panuje předpoklad, že specificky nádory krku a dutiny ústní, podmíněné HPV, by mohly okolo roku 2020 svým počtem převýšit nádory cervixu. Mnoho z těchto nádorových onemocnění je preventabilních díky očkování. Právě proto CDC doporučuje HPV vakcínu, a to dnes nejen pro dívky, ale již právě i pro chlapce, ve věku 11 až 12 let. Dosud pouze 37 procent dívek a 14 procent chlapců bylo plně očkováno všemi třemi dávkami vakcíny proti HPV. V posledních třech letech proočkování proti HPV v USA stagnuje. Ukazuje se, že okolo 44 procent amerických rodičů je reluktantních k faktu očkovat své děti proti sexuálně přenosným onemocněním ve věku, kdy ještě sexuální život nezahájily. Lze shrnout, že dosažené hladiny proočkování jsou podstatně nižší, než kolik je třeba k tomu, aby daná onemocnění byla držena pod kontrolou (5). I proto je očkovací kampaň podporována všemi směry, příkladem z poslední doby je informační leták CDC pro rodiče dětí v odpovídajících cílových skupinách (6).

Závěry

Shrme si základní údaje týkající se očkování. Po podání očkovací látky dojde k rozvoji obranyschopnosti lidského organismu proti konkrétním typům HPV obsaženým ve vakcíně. HPV vakcíny obsahují pouze obaly virů, neobsahují tedy virovou genetickou informaci, která

je nutná pro rozvoj infekce, nemohou proto způsobit onemocnění. Současné HPV vakcíny nejsou terapeutické – virus inkorporovaný do buňky nemohou imunitní mechanismy zaměřené proti jeho povrchovým strukturám identifikovat.

Bivalentní Cervarix je určen k prevenci infekce HPV typu 16 a 18, tj. k prevenci karcinomu hrdla děložního pro ženy ve věku 10–25 let. Kvadrivalentní Silgard je určen k prevenci infekce HPV typu 6, 11, 16 a 18 pro dívky od 9 let do 26 let a pro chlapce od 9 do 15 let. Po doporučení lékařem lze očkovat i ženy ve věku 27–45 let. Za prokázanou je považována ochrana před karcinomem hrdla děložního

a kondylomaty, ale i před karcinomem vulvy a vagíny. Recentně FDA uznala za dostatečná i data prokazující ochranu před karcinomem anu a rozšíření věku aplikace u mužů do 26 let (5).

Literatura:

1. Bogaards JA, et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ*. 2015, 350:h2016DOI: 10.1136/bmj.h2016
2. Canfell K. Who should be vaccinated against HPV? *BMJ*. 2015, 350:h2244DOI:10.1136/bmj.h2244
3. Marc D, et al. Impact of coverage-dependent marginal costs on optimal HPV vaccination strategies. *Epidemics*. 2015, 11:332DOI:10.1016/j.epidem.2015.01.003

4. Prue G. Vaccinate boys as well as girls against HPV: it works, and it may be cost effective. *BMJ*. 2014, 349: g4834 DOI: 10.1136/bmj.g4834
5. Stanley M, et al. HPV vaccination. *BMJ*. 2014, 349: g4783 DOI: 10.1136/bmj.g4783
6. Center for disease control and prevention. Available from: www.cdc.gov

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Doporučení NIKO k očkování proti tetanu v dospělosti (2. 5. 2013)

The recommendation of NIKO for tetanus vaccination at adults (2th May 2013)

Vakcinologie 2015;9(3):156–157

K očkování proti tetanu v dospělosti je v rámci pravidelného očkování používána monovakcína s obsahem 40 IU/ml tetanického anatoxinu. Vakcína se aplikuje hluboko intramuskulárně, přednostně do deltového svalu. V dospělém věku se provádí očkování proti tetanu k zajištění dostatečné protekce získané primovakcinací v dětství nebo při poranění a nehojících se ranách. Poslední booster dávka dětského věku je podle očkovacího kalendáře aplikovaná v 10–11 letech (u osob narozených v roce 1999 a později) nebo ve 14 letech (u osob narozených v roce 1998 a dříve). Při hodnocení délky séroprotektivity po aplikaci booster dávek v dospělosti se prokázala dlouhodobá ochrana očkování proti tetanu, přetrvávající nejméně 20 let. Vzhledem k současné příznivé epidemiologické situaci tetanu, výsledkům vyšetření prováděných NRL pro tetanus a dlouhodobému trvání imunity se

doporučuje prodloužit interval pro přeočkování u dospělých až na 20 let.

Přeočkování proti tetanu se doporučuje provádět aplikací jedné dávky vakcíny u dospělých osob do 60 let věku po 15–20 letech, u osob starších 60 let po 10–15 letech od poslední dávky vakcíny. Optimální věkové hranice doporučené pro přeočkování proti tetanu jsou 30, 50, 65, 75 a 85 let. Přeočkování imunokompromitovaných osob (vrozený nebo získaný imunodeficit, HIV infekce, chronické selhání ledvin, nefrotický syndrom, leukemie, lymfomy, generalizovaná nádorová onemocnění, dlouhodobá imunosupresivní léčba, orgánové transplantace, mnohočetné myelomy, hyposplenismus, asplenie) je doporučeno provádět v intervalu 10 let.

Při překročení maximálních intervalů pro přeočkování se doporučuje aplikace jedné dávky vakcíny, co nejdříve je to

možné s následnou kontrolou koncentrace sérových specifických protilátek IgG proti tetanickému toxinu v odstupu 1 měsíce od očkování. Při nedosažení séroprotektivní koncentrace protilátek ($\geq 0,1$ IU/ml) je doporučena aplikace druhé dávky za 6 až 10 týdnů od předchozí dávky a třetí dávky za 6 až 10 měsíců po druhé dávce.

Očkování proti tetanu při úrazech, poraněních nebo nehojících se ranách, u nichž je nebezpečí onemocnění tetanem, a dále v indikovaných případech v předoperační přípravě, zejména před operacemi na konečniku nebo tlustém střevě se provádí v souladu s vyhláškou o očkování proti infekčním nemocem (č. 537/2006 Sb.).

Pozn.: Uvedené doporučení je podkladem pro připravovanou novelu vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem.

Komentář vakcinologa

Vaccinologist's commentary

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO Hradec Králové

Význam očkování proti tetanu

Díky zavedení očkování proti tetanu se od roku 2002 v ČR nevyskytuje jediný případ hlášeného tetanu. Vzhledem k tomu, že se jedná o zoonózu, onemocnění přenášené ze zvířat na člověka, nelze plošné očkování ukončit ani při nulovém výskytu. Původce tetanu, anaerobní sporulující tyčinka *Clostridium tetani*, je běžným saprofytem střevního traktu koní, hovězího dobytka i člověka, odkud se exkrementy dostávají do půdy, ale také do prachu. Neočkovaný člověk se může nakazit při poranění,

rizikové jsou často drobné uzavřené rány, ale také bércové vředy, operační rány nebo u novorozenců pupečník. Spory původce jsou rezistentní k teplotě, vyschnutí a jsou schopny řadu let přežít ve vnějším prostředí. I přes skutečnost, že se jedná o mizející onemocnění, je trvalá vakcinace základem kontroly jeho výskytu.

Nové doporučení

V květnu 2013 Národní imunizační komise (NIKO) schválila na základě návrhu České vakcinologické společnosti ČLS JEP

nové doporučení k očkování proti tetanu v dospělosti. Očkování proti tetanu je od roku 1958 součástí povinného pravidelného očkování u dětí i dospělých. V dětském věku se aplikují první dávky již od 2.–3. měsíce věku v rámci kombinované vakcíny. Celkem jsou děti očkovány 6 dávkami tetanického toxoidu (5x 40 IU a 1x 20 IU), zahrnujícími 3 dávky základního očkování s přeočkováním mezi 11.–18. měsícem věku, v 5–6 letech a posledním dětským přeočkováním v 10 letech. K nedostatkům a neúplnosti očkování dochází zpravidla

až v dospělém věku, kdy nefunguje systém aktivního zvaní na očkování, vyskytují se nedostatky v přenosu údajů o proběhlých očkováních mezi dětským a praktickým lékařem pro dospělé a dospělí často na přeočkování zapomínají. V současné době není dostatečně zajištěn ani převod registrace pacienta mezi pediatrem a praktickým lékařem pro dospělé (PL), velké množství mladých dospělých pak v přechodném období není registrováno u žádného lékaře. Poslední výzkumy ukázaly, že až 50 % dospělých pacientů má nedostatečnou evidenci o proběhlých očkováních u PL, chybějí údaje o typu a datu očkování proběhlých v dětství. Informace o očkování by měly být součástí výpisu ze zdravotní dokumentace, ne vždy tomu ale tak bývá. Také dosavadní absence národního doporučení, jak postupovat při očkování proti tetanu v dospělosti, se může podílet na často rozdílném přístupu lékařů k očkování v dospělosti. Proto považují nové doporučení za velmi cenné.

Význam nového doporučení spočívá zejména v potvrzení dlouhodobé ochrany po předchozích přeočkováních a odborně podložené možnosti přeočkovávat až po 20 letech u dospělých osob do 60 let věku. Doposud se v souladu s vyhláškou č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, doporučovalo přeočkovávat pravidelně vždy po každých 10 až 15 letech (§ 4, odst. 6 vyhlášky). Jak ukázaly výsledky studií provedených např. ve Finsku, Dánsku nebo Portugalsku, imunita pro očkování proti tetanu přetrvává u imunokompetentních jedinců nejméně 20 let. Autoři těchto prací doporučují zvýšit interval na přeočkování z 10 na 20 let. Jejich výsledky lze uplatnit při doporučováním v našich podmínkách, zvláště když v zemích, kde studie probíhaly, běžně používají k přeočkování vakcínu s polovičním obsahem (20 IU) tetanického toxoidu, než je tomu u nás. Vzhledem k očekávané nižší imunitní odpovědi na očkování u imunokompromitovaných jedinců nebo u osob s ohledem na věk s nižší výkonností imunitního systému (věk 60+ let) je nutné tyto osoby přeočkovávat v kratším časovém intervalu, nejpozději každých 10 let.

Další praktickou součástí doporučení je stanovení optimálního věku pro přeočkování. Tento optimální věk je pomůckou zejména pro osoby, které nemají žádný doklad o předchozích očkováních proti tetanu a nevědí, kdy byly očkovány naposledy. Pokud se tito lidé, kteří byli očkováni v dětském věku (naposledy v 10 nebo ve 14 letech podle data narození), přeočkují ve věku 30, 50, 65, 75 a 85 let, pak můžeme předpokládat, že bude dodržen interval pro přeočkování nejpozději do 20 let od poslední dávky vakcíny a dojde k dostatečné protilátkové imunitní odpovědi. Pro jasné ověření si dostatečné protekce je možné stanovit hladinu specifických IgG protilátek v séru za 1 měsíc po přeočkování s hodnotou $\geq 0,1$ IU/ml.

V doporučení se nic nemění na přístupu k pouhárové profylaxii tetanu, která se provádí v souladu s vyhláškou. Očkování proti tetanu se dle vyhlášky provede při úrazech, poraněních nebo nehojících se ranách, u nichž je nebezpečí onemocnění tetanem, a dále v indikovaných případech v předoperační přípravě, zejména před operacemi na konečnicku a tlustém střevě. Očkování se provede očkovací látkou určenou k aktivní imunizaci podle SPC této očkovací látky. Tento postup byl stanoven vyhláškou proto, že vakcíny od různých výrobců mohou mít rozdílně stanovené dávkování a způsoby podání. V čem se obě dostupné vakcíny (Tetavax a Tetanol pur) neliší, je časová hranice do 5 let od posledního očkování, jako záruka dostatečné ochrany v případě úrazu. V těchto případech není nutné v souvislosti s úrazem přeočkovávat. U vakcíny Tetavax je hranice pro aplikaci samotné jedné dávky vakcíny při úraze 5–15 let od posledního přeočkování, u vakcíny Tetanol pur je to 5–10 let. Při úraze, který nastal > 15 let (Tetavax) nebo > 10 let (Tetanol pur) od posledního přeočkování, je nutné spolu s jednou dávkou vakcíny podat také protitetanový imunoglobulin v rámci pasivní imunizace. Pouze u vakcíny Tetavax je uvedeno, že pacientům starších 60 let je nutné aplikovat jednu dávku vakcíny při úraze vždy, tedy také v případech, kdy od posledního přeočkování uplynulo méně než 5 let.

Nesoulad s legislativou

Při projednávání reálnosti novelizace vyhlášky č. 537/2006 Sb., spočívající v prodloužení intervalu přeočkování proti tetanu na 20 let, byl vzat v úvahu platný souhrn údajů o přípravku (SPC) registrované a dostupné očkovací látky Tetavax (40 IU tetanického toxoidu), kde je uveden interval přeočkování 10–15 let. Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor právní, odbor farmacie a odbor legislativní Ministerstva zdravotnictví se z tohoto důvodu vyjádřily, že novelizací vyhlášky ve smyslu prodloužení intervalu přeočkování na 15–20 let brání stávající znění SPC. Z vyžádaného stanoviska výrobce (Sanofi-Pasteur) k možnosti provedení změny SPC vakcíny Tetavax prodloužením intervalu přeočkování vyplynulo, že výrobce o takové změně neuvažuje a nehodlá ji provést. Proto přijatý závěr a doporučení NIKO nebylo možné dosud v praxi provést a vyhlášku novelizovat v navrhovaném rozsahu. Tím nastala jakási patová situace, kdy na jedné straně máme jasné odborné stanovisko Národní imunizační komise – prodloužit interval přeočkování až na 20 let, a na straně druhé nezměněnou legislativu, ponechávající současný interval 10–15 let.

V praxi nám nezbyvá nic jiného než v rámci pravidelného očkování dodržovat gesci vyhlášky a na přeočkování zvat pacienty nejpozději po 15 letech. Odborné doporučení NIKO lze ovšem využít v případech, kdy pacient zapomene přijít na plánované přeočkování nebo nebylo možné dodržet vyhláškou daný interval. V těchto případech je odborné doporučení NIKO oporou pro aplikaci přeočkování i v delším intervalu, než je 15 let, a není nutné zahajovat zbytečně celé třídávkové základní schéma očkování znovu.

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
501 01 Hradec Králové
e-mail: roman.chlibek@unob.cz

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) 8. dubna 2015, Ministerstvo zdravotnictví ČR

The minutes from the NIKO meeting 8th April 2015, Ministry of Health

Vakcinologie 2015;9(3):158–159

1. Zahájení široké diskuse o očkování

Předseda NIKO MUDr. Vladimír Valenta, Ph.D., přítomně informoval o usnesení Výboru pro zdravotnictví Poslanecké sněmovny Parlamentu ČR č. 66 ze dne 8. 1. 2015, kterým je Ministerstvo zdravotnictví žádáno o otevření široké diskuse o očkování s laickou a odbornou veřejností ve všech aspektech a o přípravu komplexního řešení problematiky vakcinace. Podnět k této žádosti vyplynul z diskusí v souvislosti s projednáváním vládního návrhu zákona, kterým se mění zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Členové NIKO vyjádřili jednohlasně podporu návrhu předsedy, aby praktická realizace uvedeného požadavku Výboru pro zdravotnictví vedla postupně od ustanovení pracovní skupiny ministra zdravotnictví s oficiálním statutem, přes průběžné projednávání problémů očkování s cílem najít konsenzus při současném respektování principu evidence-based medicíny až po formulaci výstupů z jednání pracovní skupiny reprodukovatelných v prostředí širší veřejnosti, např. v médiích a na veřejných seminářích. Provakcinační strategie vyplývající z programového zaměření Národní strategie ochrany a podpory zdraví a prevence Zdraví 2020 má sice jasné dané cíle a nástroje k jejich dosažení, nicméně vlastní praktická realizace cílů není bez širší diskuse na téma očkování optimální.

Členové NIKO odsouhlasili návrh výše komentované pracovní skupiny s tímto zastoupením:

- Odborné lékařské společnosti ČLS JEP podle návrhů jejich předsedů po projednání ve výborech společnosti: Česká pediatriká společnost, Odborná společnost praktických dětských lékařů, Česká vakcinologická společnost, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii, Společnost infekčního

lékařství, Česká společnost alergologie a klinické imunologie, Společnost dětské neurologie, Společnost medicínského práva.

- Ministerstvo zdravotnictví (MZ): Sekce ochrany a podpory veřejného zdraví, Odbor zdravotních služeb, Tiskový odbor, Státní ústav pro kontrolu léčiv.
- Veřejnost: Svaz pacientů ČR, Sdružení Rozalio, provozovatel webových stránek www.vakciny.net.
- Člen Národní imunizační komise.
- Zástupci Poslanecké sněmovny.

2. Projednání stanoviska České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP a České neonatologické společnosti ČLS JEP k očkování dětí s porodní hmotností pod 1500 gramů

NIKO na základě závěrů z posledního jednání oslovila předsedy České neonatologické společnosti ČLS JEP a České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP se žádostí o účast na jednání NIKO s cílem najít mezioborový konsenzus v otázce očkování nedonošených dětí. Podle stanoviska České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP, které bylo publikováno v Lékařských listech 12/2014 a je umístěno i na webu společnosti, se novorozenci s velmi nízkou porodní hmotností mají očkovat stejně jako donošené děti, tj. podle věku kalendářního. Česká neonatologická společnost ČLS JEP zaslala NIKO svůj nesouhlas k uvedenému stanovisku. Zástupci obou pozvaných odborných společností uvedli argumenty pro svá stanoviska s tím, že diskuse k nalezení konsenzu bude pokračovat na užším jednání obou společností, ze kterého vzejde jednotné stanovisko, které bude splňovat požadavky na celostátně doporučený postup. Návrh tohoto postupu zašlou společností do konce května 2015 na e-mailovou adresu vh@mzcr.cz.

3. Informace o výskytu rotavirových infekcí v ČR a o očkování proti nim

Profesor MUDr. Pazdiora, CSc., který byl přizván na jednání NIKO, informoval o epidemiologické situaci ve výskytu rotavirových infekcí v ČR a o výsledcích monitoringu proočkovanosti proti nim. V roce 2014 bylo v informačním systému v Epidatu zaevidováno celkem 6410 onemocnění s rotavirovou etiologií, z nichž 70,2 % připadlo na děti do 5 let věku. Z celkového počtu dětí do 5 let bylo 3229 hospitalizováno. Na základě metody Soriano-Gabarro lze odhadnout, že pro toto onemocnění bylo ambulantně vyšetřeno 25 835 dětí a 103 328 nemocných dětí nevyhledalo lékařskou péči. Při dlouhodobém sledování bylo v letech 2002–2014 v ČR podchyceno 6 úmrtí dětí do 5 let na rotavirovou gastroenteritidu (konkrétně ve věku 2, 8, 10, 12, 18 a 29 měsíců). Proočkovanost je jen asi 14,3 %, očkování se provádí v 90 % ambulancí, nejméně v Severočeském a Libereckém kraji.

Pro srovnání k datu 1. 4. 2015 proti rotavirům očkuje 77 zemí, z toho v Evropě 12. Po zahájení vakcinace byly v řadě zemí publikovány údaje o poklesu počtů onemocnění rotavirovou gastroenteritidou, hospitalizací i laboratorních průkazů rotavirů.

NIKO vzala zprávu na vědomí, očkování proti rotavirům považuje po stránce odborné za významné a doporučuje ho. Případné zavedení tohoto očkování v režimu nepovinné hrazené vakcinace NIKO vnímá primárně v kontextu novely zákona č. 48/1997, o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.

4. Projednání návrhu novely vyhlášky o očkování upraveného podle připomínek členů NIKO

Návrh novely vyhlášky o očkování MZ upraví v souladu s vyžádanými

připomínkami členů NIKO, kterým bude následně zaslána k vyjádření finální podoba návrhu.

5. Různé

Sérologické přehledy 2016. MZ počítá s provedením dalších sérologických přehledů v roce 2016. Členové NIKO na dalším zasedání projednají návrh seznamu infekčních onemocnění, která navrhnou do sérologických přehledů zahrnout včetně odůvodnění svého stanoviska. Příští jednání NIKO, na kterém budou návrhy projednány, je plánováno během první poloviny května 2015.

Stav řešení výpadku dodávek BCG vakcíny a tuberkulinu. Vzhledem k pře-

trávajícím obtížím se zajištěním dovozu BCG vakcíny dánského výrobce Serum Statens Institut pro potřeby České republiky a s přihlédnutím k tomu, že podle posledních informací dánského výrobce by měl být dovoz BCG vakcíny obnoven až v prvním čtvrtletí 2016, byly po zvážení všech možností dovozu alternativní BCG vakcíny učiněny potřebné kroky k dovozu BCG vakcíny polské provenience, která je v Polsku používána k plošné BCG primovakcinaci již téměř 50 let, a k dovozu tuberkulinu z Bulharska, k jejichž použití v podmínkách ČR vydal hlavní hygienik ČR právně nezbytná rozhodnutí podle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o povolení distribuce, výdeje a používání

neregistrovaného humánního přípravku. Předpokládaný termín distribuce BCG vakcíny v ČR je červen 2015.

Obdobná situace v nedostatku BCG vakcíny je avizována i z dalších států EU. Lotyšsko iniciovalo svou zprávou o nedostatku BCG vakcíny zaslanou cestou systému rychlého varování EU audiokonferenci Výboru pro zdravotní bezpečnost EU dne 17. 4. 2015, s jejímiž výsledky bude NIKO obeznámena.

V Praze dne 17. dubna 2015

Zapsal: MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D.

Verifikoval: prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Doporučená imunizační schémata pro tuberkulózu

Recommended immunization schedules for tuberculosis

Vakcinologie 2015;9(2):160

	Narození	Týden	Měsíc			Rok		
			6	7	4-6	7	11	14
Rakousko								
Belgie								
Bulharsko	BCG ¹			BCG ²		BCG ²	BCG ²	BCG ²
Chorvatsko	BCG ³							
Kypr	BCG ⁴							
Česká republika	BCG ⁵							
Dánsko								
Estonsko	BCG ⁶							
Finsko	BCG ⁷							
Francie			BCG ⁸					
Německo								
Řecko	BCG ⁹				BCG			
Maďarsko	BCG							
Island								
Írsko	BCG							
Itálie								
Lotyšsko	BCG							
Lichtenštejnsko	BCG ¹⁰							
Litva	BCG							
Lucembursko	BCG ⁴							
Malta	BCG ¹¹							
Nizozemsko								
Norsko	BCG ⁹							
Polsko	BCG ¹²							
Portugalsko	BCG							
Rumunsko	BCG ¹³							
Slovensko								
Slovinsko	BCG ¹⁴							
Španělsko								
Švédsko			BCG ¹⁵					
Velká Británie	BCG ¹⁶							

Všeobecné doporučení
 Doporučení pouze pro specifické skupiny
 Catch-up pro ty, kteří např. promeškali dávku

**Poznámky:**

- 1: Aplikace po 48 hodinách po porodu.
- 2: Pouze po negativním Mantoux testu.
- 3: Vakcinace je preferována v době porodu v nemocnici, jinak by měla být podána před dovršením prvního roku věku.
- 4: Vakcíny jsou podávány pouze ve specifických indikacích.
- 5: Podávána od 4. dne do 6. týdne po porodu. Podávána pouze dětem v rizikových skupinách.
- 6: Aplikace 1–5 dnů po porodu.

- 7: Pouze pro specifické skupiny v riziku (má být aplikována v co nejranějším věku).
- 8: Doporučena pouze pro děti ve vysokém riziku tuberkulózy. Detailní informace na národních stránkách.
- 9: Pouze pro specifické skupiny v riziku.
- 10: Pro novorozence a kojence pod 12 měsíců věku, pokud jsou ze zemí s vysokou prevalencí tuberkulózy.
- 11: Zdarma pouze pro děti v definovaných skupinách v riziku.
- 12: Aplikace do 24 hodin po porodu.
- 13: Aplikace během 2–7 dnů po porodu.

- 14: Doporučeno pro novorozence z rodin imigrantů do 5 let po imigraci ze zemí s vysokou prevalencí tuberkulózy.
- 15: Doporučeno pro děti exponované zvýšenému riziku. Vakcína je aplikována jako jedna dávka od 6 měsíců věku. Dříve by měla být aplikována, pokud je dítě ve vysokém riziku.
- 16: Pro děti, které mají vysokou šanci dostat se do kontaktu s tuberkulózu. Podávána od narození do 16 let věku.

Zdroj: www.ecdc.europa.eu

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti
www.vakcinace.eu/poradna

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan
praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Vakcinologie 2015;9(3):161-162

Odpovědi na dotazy mají povahu nezávislého vyjádření odborníka na vakcinaci a nemají charakter závazných doporučení pro všechny případy. Snahou všech, kteří se věnují této problematice, je pokusit se závazné postupy vypracovat a v mnoha případech je možné již tyto postupy najít v doporučeních Národní imunizační komise ČR nebo České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Odpovědi na konkrétní dotazy mohou být pro vás především vodítkem pro řešení obdobných situací v praxi, je ale nutné vždy respektovat souvislosti a okolnosti konkrétně řešených situací.

OTÁZKY TÝKAJÍCÍ SE ODMÍTÁNÍ OČKOVÁNÍ

Chtěla bych se poradit o alternativním očkování. Matka nechtěla dát dítě očkovat dříve než v 6 měsících věku a poté pouze vakcínou Infanrix HIB. Dítě však bylo v tomto období opakovaně nemocné a nyní mu bude 9 měsíců. Mohu očkovat schématem 2+1?

Vím, že je to někdy těžké, ale snažil bych se ještě matce vysvětlit, že pojem „alternativní“ je v medicíně sporný. Jakákoli odchylka od standardního, vědou podloženého očkovacího schématu je v neprospěch dítěte (snižuje účinnost daného schématu, případně i zvyšuje riziko nežádoucích reakcí). Takže bych matce znovu navrhl vakcínu Infanrix Hexa (změna na Infanrix Hib nemá racionální opodstatnění). I schéma by mělo být standardní, tedy celkem 4 dávky, ve schématu 0–1–2–8 (intervaly mezi dávkami 1–1–6 měsíců). Vhodná je i PCV, chřipková vakcína a případně MenB vakcína, ale to už bych asi chtěl po „alternativní matce“ příliš.

Převzali jsme do péče 4leté dítě, dosud neočkované, protože rodiče očkování odmítali. Nyní by snad již byli očkování přístupní. Jaké lze použít schéma?

Nevím, jak moc jsou rodiče přístupní. Toto je ideální schéma:

4 dávky vakcíny Infanrix Hexa (minimální intervaly mezi dávkami 4 týdny, 4 týdny, 6 měsíců), jedna z dávek může být Infanrix 1 dávka Prevenar13
2 dávky MMR (Priorix), MMRV (Tetra), pokud dítě neprodělalo varicellu.

Standardní schéma pro klíšťovou encefalitidu, hepatitidu A. Doporučení vakcíny proti chřipce co nejdříve (2 dávky v intervalu 4 týdny).

Mám pacientku, narozenou v říjnu 2012, který byla očkována Pediacelem v 8., 10. a pak ve 22. měsíci věku. Podle mého názoru je potřeba doočkovat ještě 1 dávkou Imovax Polio, aby byla chráněná proti obrně, ale matka nechce. Je můj názor správný?

Názor matky je špatný, jak už to v těchto případech bývá. Nejde ani tak o polio jako o ostatní složky. Dítě nemá protekci proti hepatitidě B, má nedostatečnou protekci proti pertusi. Takže by především mělo dostat hexavakcínu. Pokud s ní hovoříte jen o poliu, tak bych to skutečně neřešil. Expozice nehrozí, 3 dávky by měly stačit a bude se to řešit dále v adolescenci, kdy bude doporučeno Boostrix Polio (4. dávka).

Mohu považovat za účinně naočkované dítě nar. 31. 8. 2013, které má pouze 2 dávky Hexa (18. 3. 2014 a 22. 4. 2014)? Rodiče si z důvodu dermatitidy nepřáli 3. dávku, ale ani na tu s odstupem 6 měsíců nepřišli – telefonovali, že je chlapec nachlazený. Doposud není žádná další dávka aplikována.

Dítě není řádně očkované a nelze je považovat za imunní. Správně by mělo dostat 1 dávku co nejdříve a ještě jednu dávku o 6 měsíců později.

V mé ordinaci narůstá počet odmítačů 4. dávky hexavakcíny – tj. dávky v jednom roce věku. Rodiče chtějí odklad

do 18. měsíce, přičemž dvěma dětem již termín pro akutní nemoc nevyšel, nemohla jsem pro febrilie naočkovat. Pokud aplikuji 4. dávku s větším odstupem než rok po 3. dávce, mohu považovat dítě za řádně proočkované?

Aplikace 4. dávky v 18 měsících je v pořádku a po ní je dítě řádně očkováno. Problematické může být období před touto dávkou, pokud by se podávala ještě později (vyšší vnímavost mezi termínem, kdy má dítě dávku dostat, do doby, kdy ji skutečně dostane).

Pokud původní odmítači očkování nyní zvažují, že „něco dají“, mohu v 7. měsíci věku dosud neočkovanému dítěti aplikovat alespoň Infanrix HIB v klasickém schématu?

Samozřejmě je možné v 7. měsíci očkovat vakcínou Infanrix Hib. Snažil bych se rodičům vysvětlit potřebu včasného zahájení vakcinace hexavakcínou, ale je lepší začít později a tetravakcínou než vůbec. Když se mi nedaří rodičům vysvětlit potřebu řádného včasného očkování, doporučuji jim možnost přeregistrace k jinému lékaři (mnoho lékařů je tolerantních k inferiorním postupům).

Jaké mám zvolit schéma očkování Imovax-polio u dítěte ve 2. roce věku, jehož matka si přeje rozložené očkování (Infanrix HIB atd.)?

Jednak bych ještě zkusil mamince vysvětlit, že její rozhodnutí je špatné. S mnohem větším množstvím vpichů snižuje ochranu (HepB) a nesnižuje riziko nežádoucích účinků. Pokud bude dítě očkováno vakcínou Imovax-Polio, pak by mělo dostat 3 dávky v minimálním intervalu 1 měsíc mezi dávkami (déle nevdají). Čtvrtou dávkou by mělo dostat nejdříve ve 4 letech věku (pokud se trochu znormalizují, pak jako 4. dávka stačí Boostrix-Polio v 10–11 letech).

OTÁZKY TÝKAJÍCÍ SE PŘÍSTĚHOVALCŮ ZE ZAHRANIČÍ

Mám v péči dítě nar. 3. 10. 2013, které se vrátilo z Turecka. Bude zde nastálo. V očkovacím průkazu má 3x DITEPE, 3x Hep B, 4x pneumokok, ale polio samotné 1x – 7. 5. 2014. Kdy a co doočkovat?

K doočkování bude dítě potřebovat 1 dávku Infanrix Hexa (v intervalu nejméně 6 měsíců po předchozí dávce) a jednu dávku Imovaxu, kdykoli, od Hexa nejméně 1 měsíc. Ostatní vakcíny dle běžných schémat.

Přistěhovalo se nám na DS dítě, které se narodilo ve Skotsku a poté žilo v Liberci. Jsou mu 3 roky. Má naočkované 3x Infanrix HiB do 1 roku. Pak mělo ve 14. měsíci Infanrix Hexa a Engerix B ve 14. měsíci s Hexou, poté za 2 měsíce podruhé Engerix B a 3. dávku za měsíc po druhém Engerixu! Jak mám dále pokračovat?

Není mi úplně jasná jedna věc. Ve 14 měsících dostala současně Infanrix

Hexa a Engerix? To by byl poněkud nezvyklý postup, protože Hexa obsahuje složku proti hepatitidě B, takže ji současně dávat v další injekci je neopodstatněné. Budu však vycházet ze situace, že to tak opravdu bylo. Dítě má za sebou 4 dávky hepatitidy B, z nichž 2 jsou neplatné (ve 14 měsících dostalo 2 najednou, jedna z nich se tedy nepočítá, a 3. dávku dostalo měsíc po 2. dávce, což je méně než minimální interval). Potřebuje tedy ještě 1 dávku. Zatím dostalo 1 dávku IPV, celkem musí dostat 4. Takže doporučuji: 1 dávka Infanrix Hexa ve 4 letech (nahradí poslední 5. dávku DTaP, poslední HepB a 1 dávku IPV). Mělo by dostat ještě 1 dávku IPV (Imovax) kdykoli, ale minimální interval od Hexy musí být 4 týdny (samozřejmě nesmí být ani současně). Poslední dávku IPV stačí doplnit standardně Tdap-IPV (Boostrix-polio) v 10–11 letech. Samozřejmě by se měly doplnit i ostatní indikované vakcíny: PCV, MMR, VAR, chřipka, meningokoky, hepatitida A.

Dítě přistěhované z východního státu (nar. 12/2011) bylo očkováno Pentaximem v termínech: 9. 4. 2012, 3. 7. 2012 a 7. 3. 2014. Je to dostatečné?

Chybí hepatitida B. Doporučuji: 1 dávku Infanrix Hexa co nejdříve, 1 dávku Engerix B nejméně o 1 měsíc později a místo Infanrixu v 5 letech podat Infanrix Hexa, ve 4–6 letech. Ostatní doporučené vakcíny: PCV, MMR, varicella, chřipka, hepatitida A, v tomto věku bych nabídl i meningokokové vakcíny (B, C).

Mám v péči děti Ukrajinců ve věku 10 a 13 let. Chybí 2. Priorix, nemají Boostrix Polio. Je třeba doočkovat Priorix 1x, nebo 2x? Pokud se očkuje s prodloužením několika let, hradí očkování pojišťovna – jsou pojištěni u VZP, nebo by jej měli hradit sami?

Obě děti by měly dostat 1 dávku Priorixu a 1 dávku Boostrix Polio. S úhradou VZP by neměl být problém.



InfanrixTM hexa



SPOLEČNÝ PŘÍBĚH

LÉKAŘŮ

Děti

RODIČŮ

Prověřený léty

Zkrácený Souhrn údajů o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti diftérii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Po rekonstituci jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Diphtheriae anatoxinum ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU), tetani anatoxinum ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU), pertussis anatoxinum 25 mikrogramů¹, haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramů¹, pertactinum 8 mikrogramů¹, antigenum tetaginis hepatitis B 10 mikrogramů^{2,3}, virus poliomyelitis (inaktivovaný) 4 typus 1 (kmen Mahoney) 40 D jednotek antigenu, typus 2 (kmen MEF-1) 8 D jednotek antigenu, typus 3 (kmen Saukett) 32 D jednotek antigenu, *Haemophilus influenzae* typus b polysaccharidum 10 mikrogramů (polyribosylribitol fosfos) conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem přibližně 25 mikrogramů²; ¹ adsorbováno na hydroxid hliníty, hydratovaný Al(OH)₃ 0,5 miligramů Al₃₊; ² vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*); ³ adsorbováno na fosforečnan hliníty (AlPO₄) 0,32 miligramů Al₃₊; ⁴ pomnoženo na VERO buňkách. **Tato vakcína může obsahovat stopy formaldehydu, neomycinu a polymyxinu, které se používají v průběhu výrobního procesu.*** **Indikace:** Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti diftérii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b. **Dávkování a způsob podání: Očkovací schéma vakcíny Infanrix hexa má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.*** Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc. Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B. Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte. Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do opakné končetiny, než byla podána předchozí dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoli pomocné látky nebo na formaldehyd*, neomycin a polymyxin. Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti diftérii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib. Infanrix hexa je kontraindikována u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění:** Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: Teplota $\geq 40,0$ °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neustálý pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy. Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i při aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkováných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď. Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkovávané jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit. Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známa. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení. Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Údaje nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Podobně jako u DTPa vakcína a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce vakcíny Infanrix hexa pozorována vyšší místa reaktogenita a horečka než po základním očkování. Niže uvedeny bezpečnostní profil nežádoucích účinků je založen na údajích získaných v klinických studiích (údaje od více než 16 000 jedinců) a v průběhu postmarketingového sledování. Velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$) nežádoucí účinky: nechutenství, neobvyklá plačtivost, podrážděnost, neklid, horečka 38 °C, lokální otok v místě vpichu (≤ 50 mm), únava, bolest, zarudnutí, nervozita, průjem, zvracení, horečka > 39 °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm). U dětí očkováných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovánými celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny. **V klinických studiích, ve kterých byla současně podána vakcína Infanrix hexa s vakcínou Prevenar jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla zaznamenána horečka nad 38 °C u 43,4 % kojenců očkováných současně vakcínou Prevenar a vakcínou Infanrix hexa, ve srovnání s 30,5 % kojenců očkováných samotnou hexavalentní vakcínou. Horečka vyšší než 39 °C byla zaznamenána u 2,6 % a 1,5 % kojenců, kteří dostali Infanrix hexa s nebo bez vakcíny Prevenar. Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky. Při srovnání skupin, u kterých bylo hlášeno použití vakcíny Infanrix hexa spolu s vakcínou Prevenar 13, s těmi, u kterých bylo hlášeno použití samotné vakcíny Infanrix hexa, naznačuje analýza z postmarketingových hlášení možnost zvýšeného rizika výskytu křečí (s horečkou nebo bez horečky) a hypotonicko-hyporeaktivních epizod.* **Inkompatibilita:** Infanrix hexa nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rekonstituci se doporučuje použít vakcínu ihned. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s. a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo(a):** EU/1/00/152/001-008. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 23. 10. 2000/31. 8. 2010. **Datum revize textu:** 23. 10. 2014. ***Prosím věnujte pozornost změnám SPC.** Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gsk.compendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hřevdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cs.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 29. 6. 2015.**

Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkováných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď.





důkazů o tom, že Synflorix™ pomáhá chránit nejen proti závažným:

✓ **IPO včetně meningitidy**

ale i proti dalším pneumokokovým nákazám:

✓ **Komunitní pneumonie**

✓ **Akutní otitis media**

✓ **Nazofaryngeální nosičství vč. sérotypu 19A**

A navíc je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění¹



V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumococcale polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netyfovateľného Haemophilus influenzae) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný natetanický toxoid jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difterický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbovaný na fosforečnan hliníkový (0,5 mg Al³⁺). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným sérotypy Streptococcus pneumoniae obsaženými ve vakcíně u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s intervalem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami – 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7–11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávku se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2měsíčním odstupem mezi dávkami. **Děti ve věku 12 měsíců – 5 let:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml, s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozené v ≤ 28. týdnu těhotenství). U dětí od 2 let věku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a Haemophilus influenzae typu b. Ochrana proti pneumokokovým sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netyfovateľnému Haemophilus influenzae nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně. Ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovými sérotypy obsaženými v této vakcíně a ochrana proti pneumonii může být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Celková ochrana proti otitis media a pneumonii může být omezena. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snížená a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Profylaktické podání antipyretik před aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky.* Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínu proti difterii-tetanu-pertusi a acelularní či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidě B, dětské obrně, Haemophilus influenzae typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokům sérotypu C (CRM197 a TT konjugáty) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest a zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvá dlouho a je mírného až středního stupně. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla ve srovnávacích klinických studiích po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7valentním Prevenarem. Dále se v klinických studiích s různou četností vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství), horečka, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství, nauzea, bolest hlavy, otok, indurace, svědění, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, postižení uzlin, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém), difúzní otok končetin v místě podání injekce, někdy zahrnující i přiléhající kloub a Kawasakiho nemoc.* **Inkompatibilita:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C), chraňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemně bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu v předplněné injekční stříkačce není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodných částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylprýz) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/508/001-005,010. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 23. 4. 2015. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud 3 dávky očkovací látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskcompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 29. 6. 2015. *Prosím, všimněte si změny SPC.

* důkazů ve srovnání s dobou při registraci



Reference: 1. Synflorix je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro děti, které splňují podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb., v platném znění.

CZ/SYN/0003/15(1)

Synflorix™
Pneumokoková polysacharidová
konjugovaná vakcína (adsorbovaná)